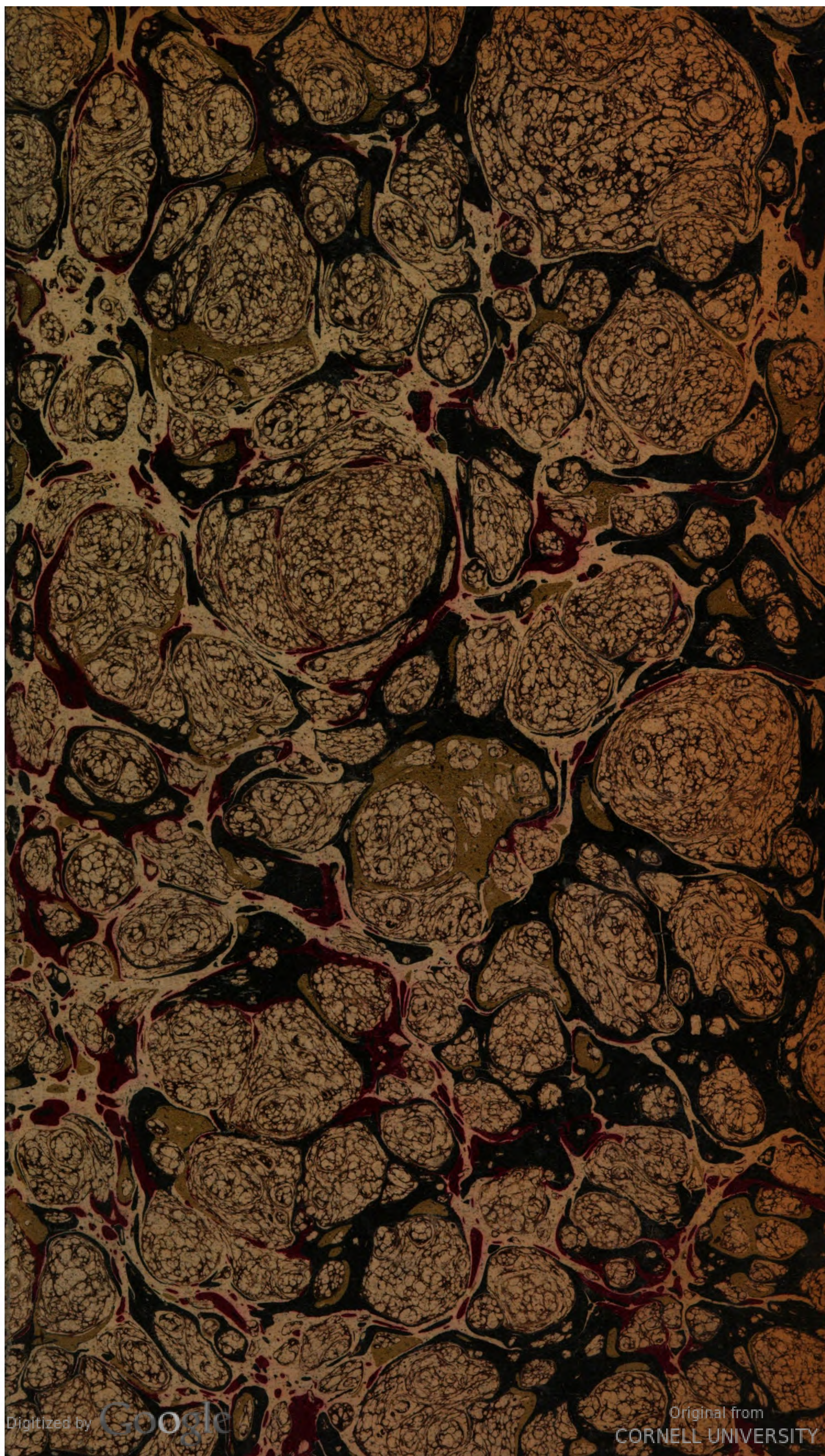



ANNEX
LIBRARY
B
012059


CORNELL UNIVERSITY LIBRARY
3 1924 057 727 046



# ARCHIV
FÜR
# EXPERIMENTELLE PATHOLOGIE
UND
# PHARMAKOLOGIE



REDIGIERT VON

Dr. B. NAUNYN UND Dr. O. SCHMIEDEBERG.

PROF. EMER. DER UNIV. STRASSBURG IN BADEN-BADEN.

PROF. DER PHARMAKOLOGIE IN STRASSBURG I. E.

ZWEIUNDSIEBZIGSTER BAND.

MIT 5 FIGUREN UND 70 KURVEN.




LEIPZIG
VERLAG VON F. C. W. VOGEL
1913.

## Erstes Heft.

Ausgegeben 24. April 1913.



## Zweites Heft.

Ausgegeben 6. Mai 1913.



## Drittes Heft.

Ausgegeben 20. Mai 1913.

## Viertes Heft.

Ausgegeben 30. Mai 1913.



## Fünftes Heft.

Ausgegeben 20. Juni 1913.

## Sechstes Heft.

### Ausgegeben 3. Juli 1913.





I.

Aus der II. medizinischen Klinik der Universität München.
Direktor: Prof. Dr. Friedrich Müller.

# Über den Einfluß des Nervus sympathicus und anderer autonomer Nerven auf die Bewegungen des Dickdarmes.

Von

**Gottfried Boehm.**

(Mit 29 Figuren.)

---

Die Kenntnis der verschiedenen Bewegungsformen des Magendarmkanales und deren physiologische Bedingungen ist ein Kapitel, welches lange Zeit nur Gegenstand experimentell-physiologischer Untersuchungen war. Für die praktische Medizin gewannen diese Fragen erst Bedeutung, als wir durch die Einführung der radiologischen Untersuchungsmethoden in den Stand gesetzt wurden, uns auch am Menschen eine Vorstellung von dem Ablauf der Verdauungsbewegungen unter normalen und krankhaften Verhältnissen zu bilden. Was diese Methoden für Magen und Dünndarm geleistet haben, namentlich bei Benützung der Röntgen-Kinematographie, ist ja allgemein bekannt. Die Beurteilung der Dickdarmbilder dagegen machte ungleich größere Schwierigkeiten. Es gelingt nur unter seltenen Bedingungen, den Ablauf von gröberen Dickdarmbewegungen am Fluorescenzschirm zu beobachten. Im übrigen sind wir darauf angewiesen, aus dem Effekt uns unsichtbarer Vorgänge auf diese zu schließen. Außerdem sind auch die experimentell-physiologischen Kenntnisse der Dickdarmbewegungen noch in vieler Beziehung lückenhaft.

Durch diesen Umstand veranlaßt, unternahm ich es, zunächst im Tierexperiment eigene Beobachtungen über den Ablauf und die Innervation der Dickdarmbewegungen zu sammeln, um ein eigenes Urteil über die einander so vielfach widersprechenden Angaben der Autoren zu gewinnen.

In der vorliegenden Arbeit habe ich versucht, einen Beitrag zur Kenntnis der einzelnen Bewegungsformen und vor allem deren

äußerer Innervation zu bringen und aus dem am Tier Beobachteten die klinische Nutzanwendung zu ziehen.

Als Versuchstiere dienten fast ausschließlich Katzen und Kaninchen. Zum Verständnis des Folgenden ist es nötig, nochmals in Kürze zusammenzufassen, was unter normalen Bedingungen am Dickdarm dieser beiden Tierarten zu sehen ist.

Katze: Über die Bewegungen des Katzendickdarmes liegen schon sehr eingehende Schilderungen von Jacobj (1), Cannon (2), Elliott und Barcley-Smith (3) und Magnus (4) vor. Ich konnte die Angaben dieser Autoren fast durchweg bestätigen. Die Vorgänge spielen sich ab wie folgt:

Ist der Dickdarm leer, so liegt er entweder als schlaffes kollabiertes Rohr im Abdomen oder er ist, namentlich im ersten Abschnitt, von Gasen gebläht. Er besitzt, wie das Kolon aller Fleischfresser, keine Tänien und erscheint in der Ruhe ganz ungegliedert. Nur zuweilen findet sich auch im Ruhezustand ein tonischer Kontraktionsring an einer Stelle, die wir am gefüllten Darm als Grenze der beiden funktionell verschiedenen Kolonabschnitte kennen lernen werden. Diese Stelle findet sich etwa am Ende des ersten Drittels des Kolons und kann beim selben Tier innerhalb einiger Zentimeter schwanken. Tritt nun vom Ileum Darminhalt ins Kolon über, so beginnt sofort die Bewegung. Es bildet sich distal von den am weitesten vorgerückten Kotmassen ein Kontraktionsring, der dem weiteren Fortschreiten des Darminhaltes ein Hindernis entgegensetzt, und von diesem Kontraktionsring ausgehend verlaufen oralwärts Wellen, die den weichbreiigen Kot durchmischen und durchkneten. Diese Wellen sind, wie schon Elliott und Cannon hervorgehoben haben, keine eigentlichen peristaltischen Wellen mit Kontraktion oberhalb und Erschlaffung unterhalb der zu bewegenden Massen, sondern es sind nur mehr oder weniger seichte, oralwärts wandernde Kontraktionsringe. Cannon (5) hat deshalb neuerdings auch vorgeschlagen, anstelle der hierfür bisher gebrauchten Bezeichnung »Antiperistaltik« den Namen »Anastalsis« einzuführen. Diese »anastaltischen« Wellen folgen sich in geringem Abstand ($5^1/_2$ Wellen im Durchschnitt passieren einen gegebenen Punkt in der Minute, Cannon) und treten mitunter periodisch auf. Die Periodizität ist jedoch nicht immer deutlich ausgesprochen. Die Füllung des Kolons mit weichbreiigem Inhalt schreitet unter normalen Bedingungen niemals weiter vor, als bis zu der oben erwähnten Stelle am Ende des ersten Kolondrittels. Erst wenn der Inhalt eine festere Konsistenz erlangt hat, öffnet sich der Kontraktionsring etwas, läßt

eine kleine Portion durchtreten und schließt sich dann wieder. Diese kleine Portion festeren Kotes wird dann von analwärts verlaufenden Wellen in langsamem Tempo weiter abwärts geführt, und dieses Spiel wiederholt sich solange, bis der zweite Kolonabschnitt mit festem Kot vollständig gefüllt ist, oder bis der erste Abschnitt leer geworden ist und vom Ileum keine weitere Kolonfüllung stattfindet. Der oben skizzierte Vorgang der Abwanderung des Kotes vom ersten in den zweiten Kolonabschnitt findet nicht immer in ganz derselben Weise statt, mitunter bildet sich auch etwa 1 cm oberhalb des bestehenden Kontraktionsringes ein neuer, der die Rolle des ersten übernimmt und dann langsam an dessen Stelle nach unten vorrückt. Dem Übertritt von Darminhalt vom Ileum in das bereits etwas gefüllte Kolon kurz vorausgehend, sind oft Kontraktionen eines größeren Teiles des ersten Kolonabschnittes zu beobachten, wodurch Darminhalt analwärts gepreßt und für die neuen Massen dadurch Platz geschaffen wird. Bei diesen Kontraktionen bleibt gewöhnlich ein kleiner Abschnitt des Kolons im Bereich der Einmündungsstelle des Ileum unkontrahiert.

Die Füllung des zweiten Kolonabschnittes präsentiert sich im allgemeinen folgendermaßen. Im Anfang des zweiten Kolonabschnittes sind die einzelnen kugeligen, vom ersten Kolonabschnitt abgepflückten Skybala durch tiefe Kontraktionsringe voneinander getrennt. Dagegen findet sich der Kot im präanalen Dickdarm fast immer zu einer etwa kleinfingerdicken Kotsäule komprimiert.

Hat die Füllung des zweiten Kolonabschnittes ihren Höhepunkt erreicht, so tritt die Defäkation ein. Ich hatte verschiedentlich Gelegenheit, den Vorgang der Defäkation bei geöffneter Bauchhöhle zu beobachten. Er spielt sich etwa wie folgt ab: ein größerer Abschnitt des Kolons, gewöhnlich zunächst des proximalen, kontrahiert sich maximal, so daß er sich über 2—3 cm hart anfühlt und nicht dicker als ein Bleistift ist. Dadurch preßt er seinen Inhalt nach beiden Seiten aus. Bei stärkerer Füllung des distalen Kolons verschwinden die etwa vorhandenen Kontraktionsringe, die die schon in diesem Abschnitt angelangten Skybala voneinander trennten. Die breite Einschnürung im oberen Dickdarm breitet sich dann langsam analwärts aus und erzeugt dadurch eine pralle Füllung des präanalen Abschnittes. Plötzlich tritt darauf, durch Kontraktion der Längsmuskeln des Darmes, eine Verkürzung des distalen Kolons ein, durch die der Dickdarm ins Becken hineingezogen wird, und in diesem Augenblick findet die Auspressung des Kotes aus dem After statt. Dabei wirkt der breite Kontraktionsring, der während

des ganzen Vorganges nicht erschlafft, wie der Stempel einer Spritze. Je nachdem der die Defäkation einleitende breite Kontraktionsring in einem höheren oder tieferen Kolonabschnitt auftritt, werden größere oder kleinere Kotmassen ausgetrieben. Ich sah in einem Fall, bei dem infolge Milchdiät Durchfall bestand, eine fast vollständige Entleerung des ganzen Kolons. Dabei hatte der initiale Kontraktionsring kurz unterhalb der Einmündung des Ileums begonnen.

Kaninchen: Der Dickdarm des Kaninchens unterscheidet sich von dem der Katze in vieler Hinsicht. Vor allem besitzt er ein sehr großes und weites Coecum, das zu einer großen Schleife aufgerollt, auf den übrigen Därmen aufliegend, diese bei Eröffnung der Bauchhöhle fast vollständig verdeckt. Seine dünne Wandung ist von einem spiralig verlaufenden, tänienartigen, sehr schmalen Streifen durchzogen. Dem entsprechend verlaufen die Kontraktionswellen, die an ihm zu beobachten sind, spiralig und analwärts. Diesem, von außen sichtbaren schmalen Streifen folgend, verläuft eine ins Innere des Darmes etwa $1/2$ cm vorspringende Schleimhautfalte, die nach Elliott alle histologischen Bestandteile der Coecalwand besitzt. Nahe der Mündung des Coecums in das Kolon befindet sich die Einmündung des Ileums.

An das Coecum anschließend folgt dann das vollständig anders gebaute Kolon. Auch am Kaninchenkolon sind wieder zwei funktionell vollständig verschiedene Abschnitte zu beobachten. Der proximale und kürzere Abschnitt hat einen erheblich geringeren Umfang als das Coecum. Er besitzt drei breite Tänien. Die Wandung zwischen diesen Tänien ist durch kontrahierte Ringmuskelfasern in viele kleine Sacculi geteilt, die den Haustren des menschlichen Kolons entsprechen. Gegen Ende des proximalen Abschnittes erfährt das Kolon eine weitere Verminderung des Umfanges. Die Wandung wird dann im distalen Kolonabschnitt so dünn, daß man den darin befindlichen Inhalt hindurchsehen kann. Der Übergang vom proximalen in den distalen Abschnitt ist ziemlich schroff, so daß die Grenze der beiden funktionell verschiedenen Abschnitte auch anatomisch gut gekennzeichnet ist.

Das Coecum und das proximale Kolon des Kaninchens weisen fast immer, auch im Hungerzustand, eine gleichmäßige, weichbreiige Füllung auf. (Der Hungertod tritt schon ein, bevor diese Darmabschnitte entleert sind.) Im distalen Kolon sind nur fertig gebildete, etwa erbsengroße Skybala nachweisbar. Das Coecum liegt gewöhnlich bewegungslos im Abdomen. Nur selten verlaufen die schon erwähnten, seichten spiraligen Wellen vom Pol zum proximalen

Kolon hin, die wohl den Übertritt nur geringer Mengen von Coecuminhalt ins proximale Kolon zur Folge haben.

Das proximale Kolon zeigt Aus- und Einstülpungen der oben geschilderten Sacculi. Dabei zeigt sich, daß diese Sacculi keine präformierten Gebilde sind, sondern daß Ringmuskelfasern, die eben noch die Grenze zweier Sacculi dargestellt haben, im nächsten Augenblick auf den größten Umfang einer dieser sackartigen Ausstülpungen zu liegen kommen.

Bei dieser Gelegenheit möchte ich erwähnen, daß auch beim Menschen analoge Verhältnisse vorliegen. In den anatomischen Lehrbüchern und Atlanten finden sich Abbildungen des Dickdarmes, auf denen die Haustra und Plicae semilunares coli dargestellt werden. Diese beiden Gebilde sind bei Operationen, wie ich mich wiederholt selbst überzeugt habe, am leeren Darm und in der Narkose nicht nachweisbar. Daraus geht hervor, daß die an der Leiche gefundenen Haustra und Plicae semilunares des Menschen die Folge von Bewegungserscheinungen sind, die durch die Leichenstarre fixiert, bei der Sektion den Eindruck anatomisch feststehender Gebilde machen.

Diese Aus- und Einstülpungen treten ganz regellos bald hier, bald da auf (etwa mit den Tasten eines elektrischen Klaviers vergleichbar), und haben eine Durchmischung und Durchknetung des Darminhaltes zur Folge. Ferner sind am proximalen Kolon, seltener als bei der Katze, kräftige antiperistaltische Wellen zu beobachten, die mitunter einen deutlichen Rücktransport von Chymus ins Coecum bewirken. Während dieser oralverlaufenden Wellen findet keine Hemmung der Mitbewegungen des Kolons statt.

Der Unterschied in der Häufigkeit der Antiperistaltik bei Katze und Kaninchen dürfte wohl darauf beruhen, daß bei der Katze die Antiperistaltik sowohl Mischung und Durchknetung des Darminhaltes, als auch den Rücktransport besorgen muß, während der proximale Abschnitt des Kaninchenkolons infolge seines anatomischen Baues eine besondere Mischbewegung auszuführen imstande ist.

Ferner findet sich am Ende des proximalen Kolons ein ähnlicher Vorgang, wie er oben für das Ende des proximalen Kolons der Katze geschildert wurde. Es werden hier auch beim Kaninchen durch die abwechselnde Erschlaffung und Kontraktion von Muskelringen die Kotpillen fabriziert, die dann, wieder durch Kontraktionsringe voneinander getrennt, in dem enorm langen und vielfach verschlungenen distalen Kolon analwärts transportiert werden.

Endlich ist noch die Defäkation beim Kaninchen zu erwähnen, die sich von der der Katze dadurch unterscheidet, daß sie nicht in

seltenen großen Schüben mit Hilfe der Bauchpresse von statten geht, sondern daß sie kontinuierlich stattfindet. Bei Eröffnung der Leibeshöhle im Ringerbad sind während des Abgangs von Skybala keine Bewegungen des distalen Kolons zu beobachten. Daraus darf wohl der Schluß gezogen werden, daß bei der Defäkation nur ein ganz kurzer Darmabschnitt, der bei unserer Versuchsanordnung im Becken verborgen ist, in Funktion tritt.

Innervation: Der ganze Darmtraktus ist bekanntlich, analog dem Herzen, imstande, isoliert von allen äußeren Nerveneinflüssen seine koordinierten Bewegungen auszuführen. Dazu befähigen ihn die in der Darmwand selbst gelegenen Auerbachschen und Meißnerschen Nervenplexus, deren Funktion und Histologie in neuester Zeit namentlich von Bayliss u. Starling (14), Magnus (6) und L. R. Müller (7) studiert worden sind.

Die vom Zentralnervensystem kommenden Impulse werden dem Darm durch Vermittlung der sympathischen und kranial- und sakral-autonomen Nervengeflechte zugeleitet. Die vorliegende Arbeit handelt ausschließlich von dem Einfluß dieser Geflechte auf den Dickdarm.

Die äußere Innervation des Magendarmkanales ist Gegenstand eingehendster Untersuchungen einer großen Reihe von Autoren gewesen. Die Resultate sind schon von Langley (8), Starling (9) und Magnus (4) zusammengefaßt worden. Es sei mir gestattet, der Übersichtlichkeit halber hier nochmals eine kurze Zusammenfassung zu geben.

### a) Sympathisches System.

Anatomie: Die für den Magendarmkanal in Betracht kommenden, den Grenzstrang des Sympathicus passierenden Fasern verlassen das Rückenmark durch die Vorderwurzeln des Thorakal- und Lumbalmarkes und die weißen Rami communicantes. Die Zahl der Rückenmarkssegmente, aus denen sie entspringen, wird nicht von allen Autoren gleichmäßig angegeben. [Bechterew und Mislawsky (10), François Frank, Bunch (11), Langley und Anderson (12), Magnus (4) und Starling (9)]. Die meisten Fasern stammen nach Bunch und Langley aus dem 8. Brust- bis 4. Lendensegment. Die obere und untere Grenze ist bei den verschiedenen Versuchstieren verschieden. Beim Menschen ist nach Langley »vermutlich« der 2. und 3. Lumbalnerv der letzte, der einen weißen Ramus abgibt. Nach dem Durchtritt durch den Grenzstrang vereinigen sich die zu den Abdominalorganen verlaufenden weißen sympathischen Fasern zu zwei größeren Bündelpaaren, den Splanchnici maiores und

minores (superiores) und den Splanchnici inferiores. Die Splanchnici superiores treten in die Ganglienhaufen des Plexus mesentericus superior, die Splanchnici inferiores in die des Plexus mesentericus inferior ein. Aus diesen Gangliengruppen entspringen dann die weitverzweigten postganglionären Fasern, und verlaufen, vorwiegend den Gefäßen folgend, im Mesenterium zum Darmrohr und zu den übrigen Baucheingeweiden. Die Fasern aus dem Plexus mesentericus superior versorgen vorwiegend den Dünndarm, aber daneben auch, wie ich mich wiederholt an Katzenpräparaten überzeugt habe, das Coecum und den ersten Abschnitt des Kolons. Die aus dem Plexus mesentericus inferior entspringenden Fasern verlaufen zum übrigen Teil des Kolons. Außerdem besteht zwischen beiden Plexus eine Verbindung in Form feiner Äste, die im Mesokolon verlaufen (sogenannte aufsteigende Kolonäste). Und endlich verläßt den Plexus mesentericus inferior ein ziemlich kräftiger Nerv, der Nervus hypogastricus, der zu den Organen des kleinen Beckens und dem Ende des Dickdarmes verläuft und sich dort mit den Verästelungen des Nervus pelvicus oder erigens (s. u.) verflicht. Dieser Darstellung liegen vorwiegend Untersuchungen an Katzen zugrunde.

#### b) Cranial autonomes System.

Über die Art der Versorgung des Darmes mit Vagusfasern bringt uns die Anatomie nur wenig oder keinen Aufschluß. Daß der Vagus Fasern zum Dünndarme sendet, ist durch das physiologische Experiment erwiesen. Über die Frage, ob der Vagus auch auf den Dickdarm noch Einfluß hat, gehen die Ansichten der Autoren auseinander. Davon soll weiter unten noch die Rede sein.

#### c) Sakral autonomes System.

Die dem Darm aus dem Sakralmark zuströmenden Impulse verlaufen im Nervus pelvicus oder erigens. Dieser Nerv entspringt bei der Katze aus der 2. bis 3., beim Kaninchen aus der 3. bis 4. und beim Hund aus der 1. bis 3. Sakralwurzel. Er verläuft außer zu Blase und Genitalien zum Ende des Dickdarmes, wo er sich in ein feinverzweigtes Geflecht auflöst, an dem sich, wie bereits oben erwähnt, der Nervus hypogastricus beteiligt. In diesem Beckengeflecht zerstreut finden sich Ganglienhaufen.

### Versuchsanordnung.

#### a) Beobachtungen des Darmes unter Luftzutritt.

Die Tiere wurden unter einer Glasglocke oder in einer Kiste mit Äther oder Chloroform-Äthermischung narkotisiert, aufgebunden und

zum Teil durch Erwärmung von unten, in allen Fällen von oben durch eine über dem Abdomen angebrachte elektrische Glühbirne vor Abkühlung geschützt. Dann wurden in gewöhnlicher Weise beide Vagi am Halse präpariert und durchschnitten, eine Trachealkanüle eingebunden und die künstliche Atmung eingeleitet, und in den meisten Fällen von einer Carotis der Blutdruck mit Hilfe eines Quecksilbermanometers oder eines Tonographen registriert, dann wurde das Tier in Bauchlage aufgebunden und nach Angabe von Goltz und Ewald (13) und Bayliss und Starling (14) nach Laminektomie des 4. bis 5. Brustwirbels das Rückenmark durchtrennt und mit Hilfe einer Fischbeinsonde bis zur Cauda equina zerstört, um so alle Verbindungen des Darmes mit dem Zentralnervensystem zu unterbrechen. In vielen Fällen wurde außerdem vorher noch durch eine Trepanationsöffnung am seitlichen Hinterhaupt, mit einem stumpfen Instrument, der Hirnstamm von der Medulla oblongata getrennt, um nach Ausschaltung sämtlicher sensibler Bahnen eine Narkose für den Rest des Versuches ganz entbehrlich zu machen. Diese eingreifenden Operationen sind bei vorsichtigem, vorwiegend stumpfem Vorgehen ohne großen Blutverlust durchführbar, und werden fast immer, namentlich bei Katzen, gut überstanden. Nach dieser Vorbereitung wurde das Versuchstier wieder in Rückenlage gebracht, nach einer kleinen Pause die Bauchhöhle eröffnet, und die vorquellenden Därme sofort mit Flanelltüchern bedeckt, die mit 0,75%iger Kochsalzlösung oder Ringerlösung getränkt worden waren. Mußten während der Beobachtung oder Registrierung der Darmbewegungen die Därme unbedeckt bleiben, so wurde durch ständige Berieselung mit 36—40° warmer Ringerlösung das Eintrocknen der Därme verhindert. Bei allen Beobachtungspausen wurden die Därme entweder in die Bauchhöhle zurückgelegt und die Wunde mit Klammern geschlossen, oder es dienten die feuchten Flanelltücher als Bedeckung. Nach Eröffnung der Bauchhöhle wurde zur Präparation der Nerven geschritten. Der Nervus splanchnicus superior wurde an der üblichen Stelle unterhalb seines Durchbruches durch das Zwerchfell in der Bauchhöhle aufgesucht und auf Ludwigsche Elektroden gebettet. Der Grenzstrang des Sympathicus wurde nach Loslösen der Niere zwischen dem Durchtritt des Splanchnicus superior und inferior aufgesucht und mit einer Elektrode versehen. Der Splanchnicus inferior wurde kurz nach dem Austritt aus dem Grenzstrang präganglionär isoliert und nach Möglichkeit auch kleinere, weiter oben oder unten verlaufende Ästchen mit auf die Elektrode gelegt.

Der Nervus vagus wurde in den Fällen, in denen er in der Bauchhöhle gereizt wurde, nach vorsichtigem Herabziehen des Magens am untersten Ende des Ösophagus aufgesucht und alle gefundenen Äste auf eine Elektrode vereinigt. Diese Operationsart bedingt aber starkes Manipulieren an Magen und Darm und hat außerdem nicht selten plötzlichen Tod der Tiere zur Folge. Deshalb suchte ich nach einer Methode, den Vagus am Halse zu reizen, ohne gleichzeitig die Zirkulation zu schädigen. Von der Durchschneidung der Herzfasern nach ihrem Abgange vom Hauptstamme sah ich ab, da mir diese Operation zu eingreifend und zeitraubend erschien. Bayliss und Starling (14) schalteten die Herzwirkung durch Injektion von 0,4 ccm einer 1 % igen Atropinlösung aus. Da wir wissen, daß das Atropin auch in kleinen Dosen eine deutliche Darmwirkung hervorruft, und zwar gerade an den Vagusenden angreift, schien mir diese Methode nicht sicher genug, um damit aus negativen Versuchsresultaten den Einfluß des Vagus auf den Dickdarm negieren zu können, selbst wenn Reizung des Vagus noch Vermehrung der Dünndarmperistaltik zur Folge hat. Nun haben Cl. Bernard (15), v. Bezold (16) und R. Boehm (17) gezeigt, daß in tiefem Curarinzustand die Hemmung der Herztätigkeit bei Vagusreizung ausfällt. Es hat sich gezeigt, daß das Curarin dagegen auf den Darmvagus keinen für unsere Untersuchungen ungünstigen Einfluß hat. Wenn also der Vagus am Halse gereizt wurde, bekam das Tier vorher eine intravenöse Injektion von 1 mg Curarin. Man sieht dann bei Katzen nicht mehr den geringsten Einfluß der Vagusreizung auf die Herztätigkeit. Beim Kaninchen ist die Lähmung der Vagusfasern keine so vollständige. Es sind bei starken Reizen beider Vagi auch an tiefkurarisierten Kaninchen mitunter noch geringe Verlangsamungen und Unregelmäßigkeiten des Herzschlages zu beobachten, die aber nicht so hochgradig sind, daß sie eine für die Darmtätigkeit in Frage kommende Zirkulationsstörung bedingen könnten.

Der Nervus pelvicus, den ich nur bei Katzen reizte, wurde von oben her nach Eröffnung der Bauchhöhle und Entfernung der Symphyse präpariert. Die Freilegung des Nervus pelvicus vom Damm aus wendete ich nur selten an.

### b) Beobachtung des Darmes im Ringerbad.

Die unter a) beschriebene Methode mußte in allen den Fällen zur Anwendung kommen, in denen Nerven innerhalb der Bauchhöhle gereizt wurden. Im Ringerbad konnte dies nicht geschehen, da bei Reizung unter Wasser Stromschleifen, die den Darm direkt treffen,

falsche Resultate verursachen können. Bei allen den Versuchen, bei welchen ein Manipulieren in der Bauchhöhle unnötig war, wurde das Tier mitsamt dem Brett, auf das es aufgebunden worden war, in eine eigens dafür konstruierte Wanne mit warmer Ringerlösung versenkt, so daß nur Kopf und Hals und der obere Teil des Thorax aus der Flüssigkeit herausragten. Die auf der Oberfläche schwimmenden Därme wurden durch eine lose aufgelegte Glasplatte unter Wasser gehalten. Es empfiehlt sich, in allen Fällen, auch bei Untersuchungen im Ringerbad, durch die von Bayliss und Starling angegebene Zerstörung des Rückenmarkes vom mittleren Brustmark nach abwärts und Durchschneidung beider Vagi am Halse alle Verbindungen mit dem Zentralnervensystem zu zerstören, da alle Bewegungen des Darmkanales dann viel schöner und regelmäßiger auftreten, als bei intaktem Nervensystem.

## Diätetische Vorbereitung der Versuchstiere.

Die Füllungsverhältnisse des Verdauungskanales bei Versuchen am Katzendickdarm bedingen viele Mißerfolge. Ich habe die Erfahrung gemacht, daß man Dickdarmbewegungen am besten beobachten und durch Nervenreize beeinflussen kann, wenn der Dünndarm und der erste Kolonabschnitt eine mäßige Füllung aufweisen. Es ist nicht ganz leicht, den Zeitpunkt der letzten Fütterung vor dem Versuch richtig zu treffen. Die besten Resultate erzielt man durch Fütterung der Katzen mit einer Mischung von gehacktem Fleisch und Kartoffelbrei 24 und 6 bis 8 Stunden vor dem Versuch. Ein leerer oder durch Gase dilatierter erster Kolonabschnitt zeigt wohl mitunter schwache Bewegungen, aber in der Mehrzahl der Fälle ist er vollständig ruhig und jede Reizung der Nerven erfolglos. Durch Injektion eines dickflüssigen Mehlbreies in den Dünndarm, wenige Zentimeter vor dem Sphincter ileocolicus, kann diesem Übelstand zuweilen abgeholfen werden, aber die Bewegungen sind nicht von gleicher Regelmäßigkeit wie bei normaler Füllung. Beim Kaninchen ist, wie schon erwähnt, immer eine gleichmäßige und für die Versuche günstige Füllung des Dickdarmes anzutreffen.

Die Registrierung der Darmbewegungen in situ macht große Schwierigkeiten. Es ist ohne weiteres zuzugeben, daß eine graphische Registrierung bei physiologischen Experimenten nicht nur eine bequeme Protokollierung ermöglicht, sondern auch die Selbstkritik des Beobachters schärft. Beim Darmkanal ist aber eine gleichzeitige Betrachtung der Vorgänge unter allen Umständen erforderlich, da man bei Registrierung mit angelegten Hebeln nur Aufschluß über

die Bewegungen einer engbegrenzten Stelle, und bei Ballonregistrierung nur die Tonusschwankungen eines Darmabschnittes erwarten kann. Ja, man kann unter Umständen das Gegenteil von dem aus der Kurve herauslesen, was am Darm geschehen ist. Angenommen, ich will untersuchen, ob die Reizung eines Nerven Kontraktion innerhalb eines Darmabschnittes hervorrufen kann, und ich lege zu diesem Zwecke an *a* (Fig. 1) einen Hebel an, so kann mir die Kurve, die meine Hebel schreiben, eine Dilatation anzeigen, während in Wirklichkeit 1 cm von dieser Stelle entfernt, bei $a_1$ eine heftige Kontraktion stattgefunden hat.

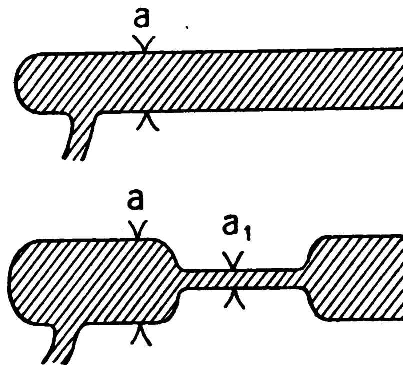


Fig. 1.

Die Dilatation ist aber hier nicht die Folge einer Hemmung des Tonus, sondern einer Füllungszunahme durch Entleerung benachbarter Darmteile. Ich habe mich also bemüht, die Kurvenaufzeichnungen durch Protokolle des Gesehenen zu ergänzen. In vielen Fällen wurde von graphischer Registrierung überhaupt abgesehen, so bei allen Versuchen am Kaninchendarm. Zur Registrierung der Bewegungen des Katzendarmes kamen zwei Methoden zur Anwendung.

**a) Hebelregistrierung.**

Um Veränderungen des Darmumfanges zu registrieren, bediente ich mich folgender Anordnung (siehe Fig. 2, S. 14).

*D* soll den Dickdarm vorstellen, *H1* ist ein Aluminiumstäbchen, das in einem doppelten Gelenk aufgehängt, ganz leicht an den Darm angelegt wird. Gegen *H1* ist in einem einfachen Gelenk ein zweites Aluminiumstäbchen *H2* leicht beweglich, an seinem oberen Ende ist ein dünner Seidenfaden befestigt, der über ein Rädchen *R* zum Schreibhebel *S* gespannt wird. Dieser wird durch ein entsprechend angebrachtes Gewicht so ausbalanciert, daß der Faden, der von *H2* noch *S* geht, eben gespannt und das untere Ende von *H2* ganz leicht an den Darm angelegt bleibt. Bei Kontraktion des Darmes an der registrierten Stelle nähert sich *H2* dem Hebel *H1* und dementsprechend macht der Schreibhebel *S* eine Exkursion nach oben. Bei Dilatation erfolgt eine Bewegung des Schreibhebels in umgekehrter Richtung, vorausgesetzt, daß das Gewicht *G* nicht zu schwer ist. Geringen Ortsveränderungen des Darmes folgt der Hebel *H1* infolge

seiner doppelten Aufhängung in jeder Richtung. Die geringen Ausschläge, die dabei auch der Schreibhebel macht, können praktisch vernachlässigt werden. Natürlich muß der Dickdarm so fixiert werden, daß diese Ortsveränderungen nicht zu groß werden können.

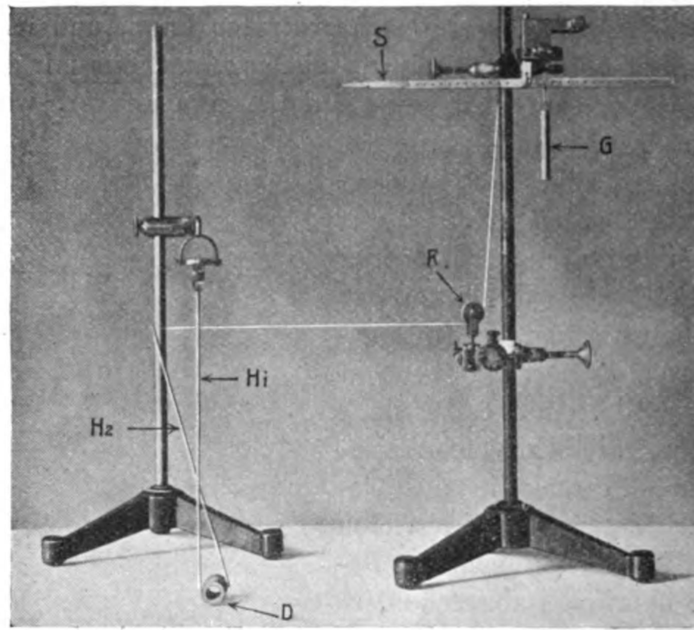



Fig. 2.

Dies erreicht man entweder dadurch, daß man zu beiden Seiten des Mesokolon mit Ringerlösung befeuchtete Watterollen anbringt, oder

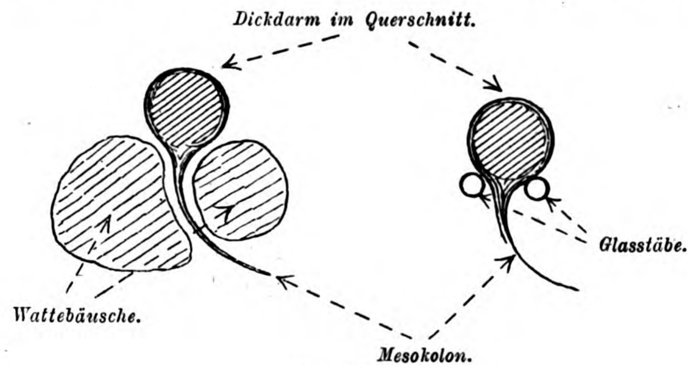



Fig. 3.

dadurch, daß man vom Coecum her zu beiden Seiten des Mesokolonansatzes zwei dem Verlauf des Kolons entsprechend parallel gebogene Glasstäbe einschiebt, deren Abstand eben genügt, um dem durchtretenden Ileum noch Platz zu lassen (siehe Fig. 3). Diese Art der

Registrierung eignet sich besonders für die Aufschreibung der Antiperistaltik. Die Richtung, in der diese so registrierten peristaltischen Wellen verlaufen, ist an der Kurve natürlich nicht zu erkennen.

### b) Ballonregistrierung.

Zur Registrierung von Tonusschwankungen und dadurch bedingter Volumenveränderung im Darm bediente ich mich des auch von

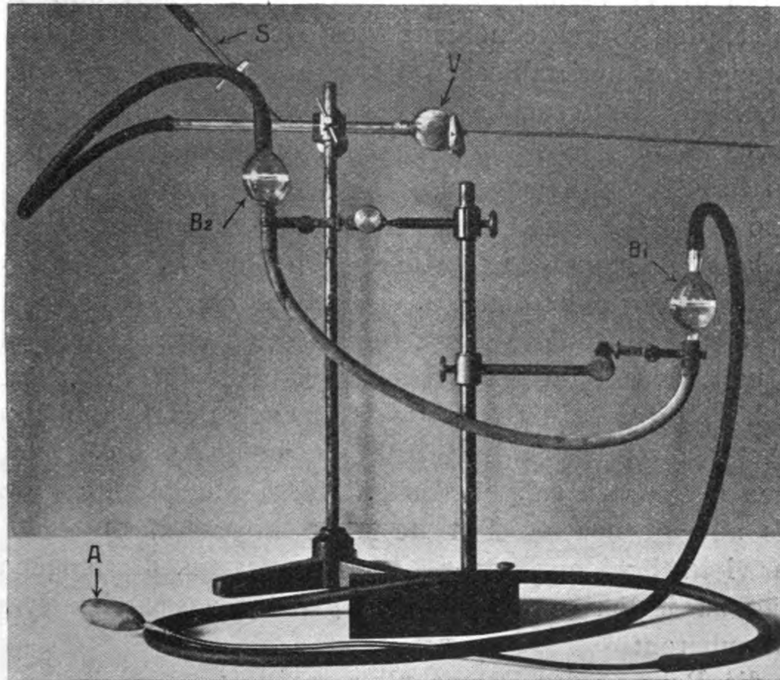



Fig. 4. *A* Darmballon aufgebläht, $B_1$ und $B_2$ mit Wasser gefüllte Glasballons, durch deren entsprechende Einstellung der Druck geregelt wird, *V* Volumenschreiber, *S* seitliches Rohr mit Hahn zur Regulierung der Einstellung von *V*.

Bayliss und Starling angewendeten Ballons, der auf einer halbstarren Hohlsonde befestigt, vom After aus in den Dickdarm eingeführt wurde. Die Blähung des Ballons geschah durch entsprechende Einstellung zweier Glasballons (*B1* und *B2*), wie aus Fig. 4 ersichtlich. Der Druck, der im Ballon herrschte, entsprach dem einer Wassersäule von 5—10 cm. Die Veränderungen in diesem System wurden zum Teil mit einem Pistonrecorder, zum Teil mit einem Zimmermann'schen Volumenschreiber, oder einem diesem nachgebildeten einfachen Apparat (*V*) auf die berußte Schleife aufgeschrieben.

## Der Einfluß der Reizung sympathischer Nerven auf die Dickdarmbewegungen.

Der Nervus splanchnicus wurde ursprünglich als ein die Darmbewegungen erregender Nerv angesehen (Johannes Müller, 1837; Longet, 1842; Volkmann, 1845; R. Hill, 1846); Ludwig war der Erste, der in ihm Hemmungsfasern vermutete. Nach Untersuchungen, die Haffter (18) unter seiner Leitung angestellt hatte, war er jedoch wieder von dieser Vermutung abgekommen. Haffter hatte nämlich beobachtet, daß Durchschneidung des Nervus splanchnicus keine Vermehrung der peristaltischen Bewegung des Darmes zur Folge hatte. Seit den Untersuchungen Pflügers (19) im Jahre 1857 gilt der Nervus splanchnicus als Hemmungsnerv des Darmes. Pflüger fand bei faradischer Reizung des Rückenmarkes (eine Elektrode in der Höhe des 5. oder 6., die andere in der Höhe des 10. oder 11. Brustwirbels) Stillstand des Dünndarmes in Diastole. Ein Einfluß auf den Dickdarm war nicht deutlich. Denselben Effekt erzielte er durch Reizung des Splanchnicus einer Seite. Bei Reizung des Rückenmarkes und durchschnittenen Splanchnici blieb der Erfolg aus

Nach Pflüger ist die Frage der Wirkung des Splanchnikus von vielen Autoren von neuem in Angriff genommen worden. Eine Reihe von ihnen bestätigten seine Befunde. Auf der anderen Seite wurden aber bis auf die neueste Zeit Resultate mitgeteilt, die sich untereinander vielfach widersprechen. Die Streitfragen, die immer wieder Anregung zu neuen Untersuchungen gaben, lassen sich etwa wie folgt formulieren:

Ist die Reizung des Splanchnikus gefolgt:

1. von Verminderung fortlaufender Bewegungen? oder
2. von Vermehrung fortlaufender Bewegungen? oder
3. von Nachlassen des Tonus oder tonischer Kontraktionen des Darmes? oder
4. von Steigerung des Tonus oder tonischer Kontraktionen des Darmes? oder
5. gibt es eine gekreuzte Innervation der beiden Muskelschichten?

1. Die Abnahme fortlaufender Bewegungen bei Reizung sympathischer Nerven ist wohl von allen Autoren, die auf diesen Punkt geachtet haben, beobachtet worden. Hierbei ist jedoch zu erwähnen, daß Pal (20) versucht hat, den Vorgang der Verminderung oder des Stillstandes peristaltischer Bewegungen des Dünndarmes nicht, wie alle Autoren vor ihm, durch eine hemmende Beeinflussung beider

Muskellager, sondern durch einen fördernden Impuls des gereizten Splanchnicus auf eines der beiden Muskellager zu erklären. Pal geht von einer These Exners (21) aus. Dieser stellt den ohne weiteres einleuchtenden Satz auf, »daß in einem frei beweglichen Rohre, welches als integrierenden Bestandteil seiner Wandung Längsmuskeln und Ringmuskeln enthält, Kontraktion der ersteren, Verkürzung des Rohres und Erweiterung seines Lumens, die Kontraktion der letzteren Verlängerung des Rohres und Verengerung seines Lumens hervorrufen müssen.« Daraus zieht Exner den Schluß, daß bei fördernder Erregung einer Muskellage ein gleichzeitig hemmender Einfluß auf die andere Muskelschicht nicht angenommen werden müsse, sondern, daß die Erschlaffung der nicht zur Kontraktion angeregten Schicht die Folge passiver Dehnung sein könne. Pal folgert nun weiter: der Eintritt des Bewegungsstillstandes bei Splanchnikusreizung geht mit einer Änderung des Tonus der Darmwand einher, sei es Zunahme des Tonus durch fördernde Beeinflussung der Ringmuskulatur, sei es Abnahme des Tonus durch fördernde Beeinflussung der Längsmuskulatur, und er kommt zu dem Schluß, »daß diese Kontraktionseffekte auch das Wesen der Hemmung ausmachen, d. h., daß die Hemmung durch die gleichzeitige und gleichsinnige Innervation einer Muskelschicht auf eine größere Darmstrecke bedingt ist.« Angaben über Veränderungen des uns hier besonders interessierenden Dickdarmes finden sich bei Pflüger (19), Jakobj (1), Langley und Anderson (12), Bayliss und Starling (22) und Elliott (3). Pflüger sah keinen deutlichen Einfluß der Splanchnikusreizung. Jakobj beobachtete Hemmung der Antiperistaltik, Langley und Anderson sahen Stillstand in beiden Muskellagen bei Reizung des 2.—7. Lumbalnerven, Bayliss und Starling konstatierten wie Pflüger keinen Einfluß der Splanchnikusreizung auf den Dickdarm, sahen aber bei Reizung der Nervi mesenterici inferiores Stillstand der Bewegungen. Elliot endlich konstatierte bei Reizung derselben Nerven Stillstand der Antiperistaltik.

2. Eine Vermehrung fortlaufender Bewegungen am Darmkanal bei Reizung sympathischer Nerven wurde, abgesehen von den ältesten Autoren, die an frisch getöteten Tieren arbeiteten und deren Resultate durch postmortale Veränderungen beeinflußt sein dürften, von Bechterew und Mislawski (10) gesehen. Diese Autoren teilen eine Kurve mit, an der unter Splanchnikusreizung Zunahme rhythmischer Bewegungen des Dünndarmes deutlich zu erkennen ist. Ihrer Meinung nach »muß im gegebenen Fall diese Verstärkung des Rhythmus nur auf die Erregung motorischer Fasern im Splanchnicus zu-

rückgeführt werden.« Angaben über Vermehrung peristaltischer Bewegungen des Dickdarmes bei Reizung sympathischer Nerven finden sich nicht in der Literatur.

3. und 4. Nachlassen des Tonus ist ebenso, wie Verminderung der Bewegungen eine fast bei allen Autoren wiederkehrende Beobachtung. Ich möchte auch hier nur auf die neueren diesbezüglichen Arbeiten zu sprechen kommen. Lediglich Nachlassen des Tonus wurde angenommen von Bayliss und Starling (22) und Elliott (3) (s. u.) und zwar für die Längs- und Ringmuskulatur des Dünn- und Dickdarmes. Wie schon erwähnt, fanden die erstgenannten Autoren einen hemmenden Einfluß auf den Dickdarm nur bei Reizung der Nervi mesenterici inferiores. Allerdings sahen Bayliss und Starling mitunter auch auf Reizung des Splanchnicus am Dünndarm des Hundes langsame tonische Kontraktionen auftreten. Sie nehmen aber an, daß diese nicht der direkte Effekt der Splanchnikusreizung sind, sondern, daß sie sekundär durch Kontraktionen der Darmgefäße zustande kommen. Vermehrung und Abnahme des Tonus beobachteten ferner Bechterew und Mislawski, Bunch, Pal, Langley und Anderson und Elliott. Der letztgenannte Autor sah Tonuszunahme allerdings nur am Sphincter ileocolicus, bei gleichzeitigem Nachlassen des Tonus der angrenzenden Dünn- und Dickdarmabschnitte. Legros und Onimus (23) konnten durch Reizung des Splanchnicus im Thorax niemals eine Erschlaffung des Dünndarmes erzielen, sondern erhielten immer Zunahme des Kontraktionszustandes ohne Zunahme peristaltischer Bewegungen.

5. Endlich sind noch die Autoren zu erwähnen, die sich für die sogenannte gekreuzte Innervation des Darmes aussprechen. Unter gekreuzter Innervation versteht Ehrmann (24) Hemmung der Ringmuskulatur und Kontraktion der Längsmuskulatur durch Splanchnikusreizung, andererseits Erregung der Ringmuskulatur und Hemmung der Längsmuskulatur durch Vagusreizung. Courtade und Guyon (25, 26) erklären gerade das entgegengesetzte Verhalten für das normale. Sie konnten die Ehrmannschen Resultate nur bei sehr starken Reizen und gegen Ende ihrer Versuche oder nach dem Tode der Versuchstiere beobachten. In ihrer zweiten Mitteilung (26) haben sie dann das von Fellner (27) für das Rektum gefundene Verhalten für den ganzen Dickdarm geltend angenommen. Sie schreiben: »Comme l'intestin grêle, les diverses portions du gros intestin répondent aux excitations électriques des rameaux sympathiques afférants par la contraction tonique de la couche à fibres circulaires et le relâchement de la couche à fibres longitudinales. — — — Les mêmes

modifications de longueur et de calibre se reproduisent dans tout le gros intestin, lorsqu'on excite les bouts périphériques des branches afférentes du sympathique.« Die Resultate wurden an kurarisierten Hunden gewonnen. Die Annahme einer gekreuzten Innervation hat, soweit mir bekannt, später keine Anhänger mehr gefunden und Starling (9) spricht sich sehr energisch dagegen aus, indem er sagt: »Es ist höchste Zeit, daß die Theorie einer gekreuzten Innervation aus der Physiologie verschwinde, damit die Untersuchung über die Innervation der hohlen muskulösen Eingeweide nicht mehr von einer vorgefaßten Meinung belastet werde.«

## Eigene Beobachtungen.

Betrachtet man die Widersprüche, die sich in der Literatur über die Wirkung des sympathischen Systems auf den Darm finden, so ist man zunächst geneigt, die verschiedenen Resultate aus den ungleichen Versuchsbedingungen zu erklären. Ich bemühte mich dementsprechend, wie aus der oben mitgeteilten Versuchsanordnung ersichtlich, alle bekannten Fehlerquellen zu vermeiden und bei gleichen Bedingungen vergleichbare Resultate zu erhalten. Dabei zeigte sich, daß der Einfluß des Sympathicus auf den Dickdarm ein sehr mannigfaltiger ist und man bei dem Versuche einer Erklärung der Vorgänge auf große Schwierigkeiten stößt. Der Einfluß des Sympathicus auf den Dickdarm wurde an 36 Katzen untersucht. Im Folgenden seien zunächst einige aus dieser Reihe ausgewählte Protokollauszüge mitgeteilt.

### I. Protokoll Nr. 34. Katze (weiblich).

Mit Ätherchloroformmischung narkotisiert. Trachealkanüle eingebunden, rechter Vagus durchtrennt, künstliche Atmung eingeleitet, linker Vagus durchtrennt, beide Carotiden unterbunden, Gehirn von Trepanationsöffnung aus vom Rückenmark getrennt. Narkose unterbrochen. Rückenmark vom 3. Brustwirbel nach abwärts zerstört. Carotis zur Blutdruckregistrierung mit Kanüle versehen, Abdomen geöffnet, linker Splanchnicus superior und linker Grenzstrang des Sympathicus in der Bauchhöhle aufgesucht und auf Ludwigsche Elektroden gelegt. Dickdarm auf Glasstabgestell fixiert. Hebelregistrierung etwa in der Mitte des proximalen Kolons. Faradische Reizung mit kleinem Schlittenapparat bei 80 mm Rollenabstand — Dünndarm gut gefüllt und in lebhafter Bewegung. Das proximale Kolon füllt sich während des Versuches, zeigt gute Antiperistaltik, distales Kolon ruhig, enthält wenig harten Kot. Das ganze Kolon im mittleren Tonus.

Erste Reizung, Splanchnicus allein. Dilatation des proximalen Kolons, keine Veränderung der antiperistaltischen Bewegungen (Fig. 5).

**Die den großen Zacken aufgesetzten kleinen Schwankungen sind durch Mitbewegung der Därme bei der Atmung bedingt. Kurze Zeit nach Sistie-**

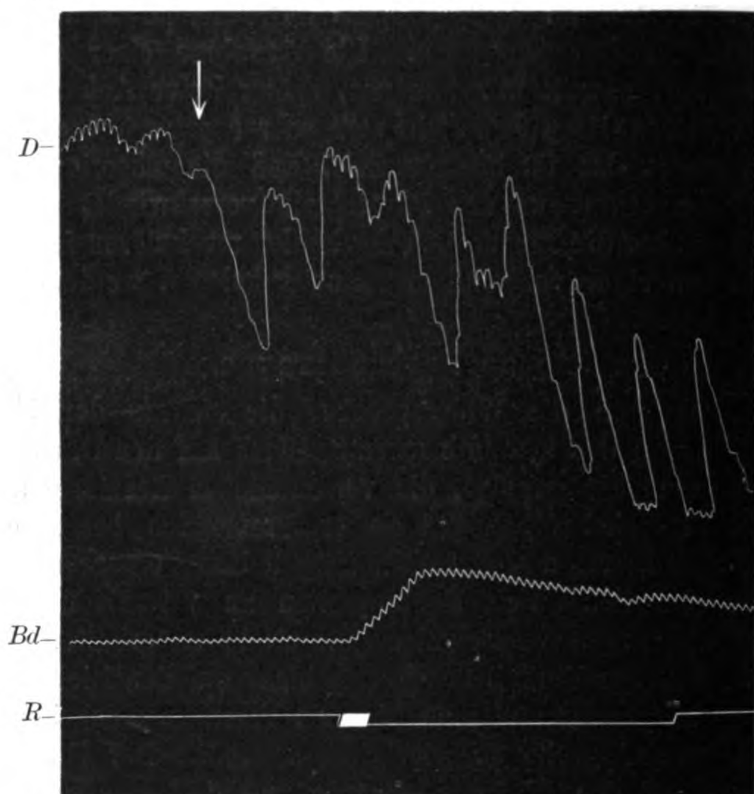



Fig. 5. 1/1. Beginn der Reizung beim Pfeil. Hebel standen nicht senkrecht übereinander. *R* Reizschreibung, *Bd* Blutdruckkurve, *D* Darmkurve, Hebelregistrierung.

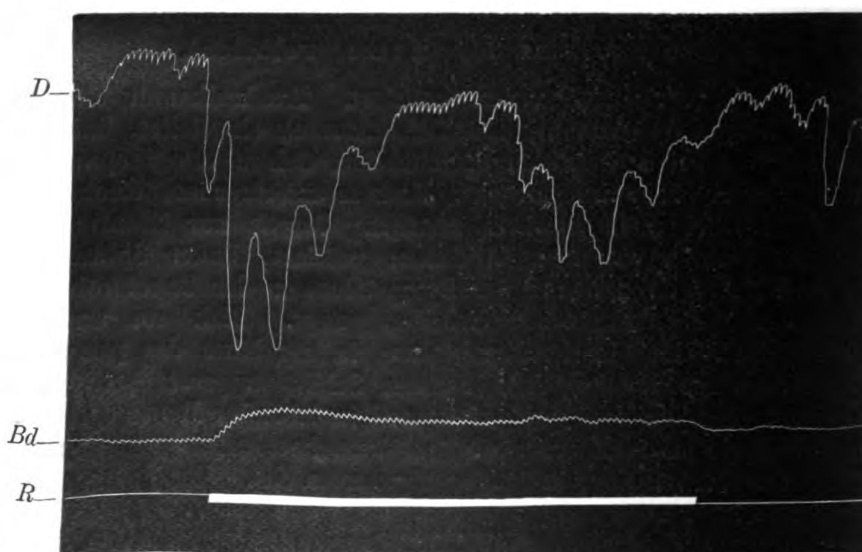



Fig. 6. 3/4. *R* Reizschreibung, *Bd* Blutdruckkurve, *D* Darmkurve, Hebelregistrierung.

rung des Reizes steigt der Tonus des proximalen Kolons wieder etwas höher, als vor dem Reiz. Dünndarm während der Reizung in Ruhe.

Zweite Reizung. Grenzstrang des Sympathicus allein. Schnell vorübergehende Tonussenkung, der eine zweite, weniger tiefe, folgt. Noch während des Reizes, dann abermals Rückkehr zum Ausgangstonus. Die antiperistaltischen Bewegungen unverändert (Fig. 6).

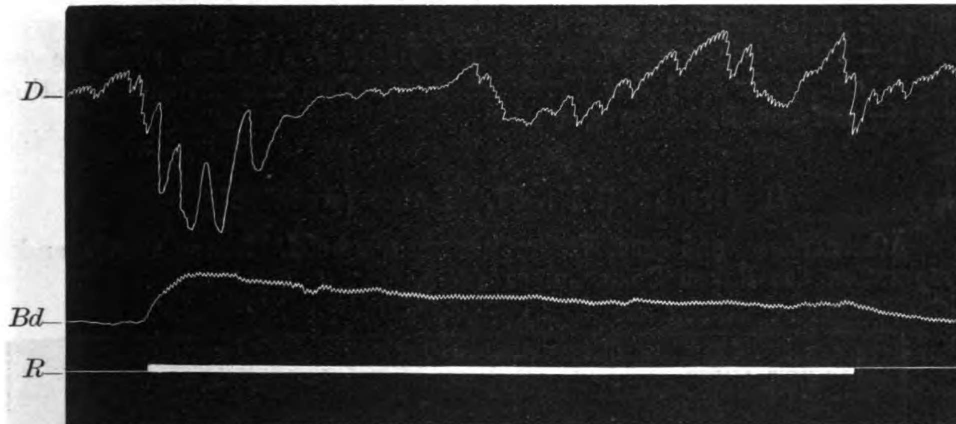



Fig. 7. 1/2. *R* Reizschreibung, *Bd* Blutdruckkurve, *D* Darmkurve, Hebelregistrierung.

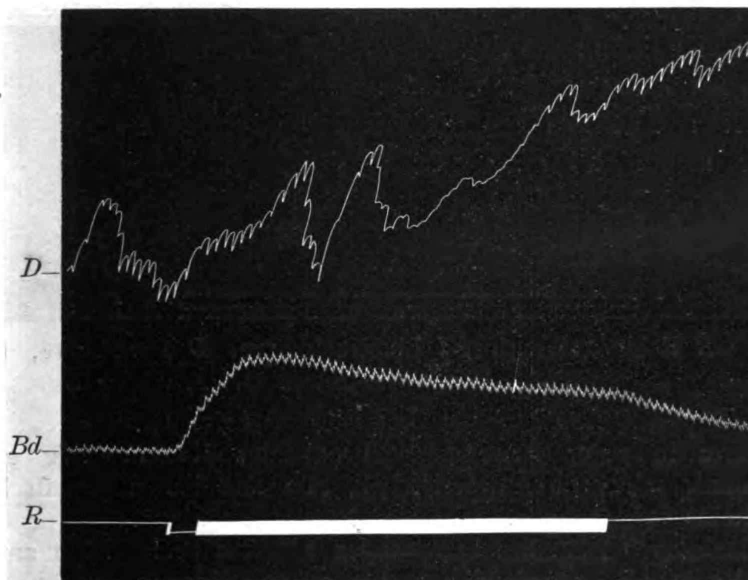



Fig. 8. 1/1. *R* Reizschreibung, *Bd* Blutdruckkurve, *D* Darmkurve, Hebelregistrierung.

Dünndarmbewegungen während der Reizung nicht gehemmt.

Dritte Reizung. Sympathicus und Splanchnicus gleichzeitig. Ebenfalls vorübergehender Tonusabfall, die antiperistaltischen Wellen erscheinen nach Ablaufen der Tonusschwankungen etwas flacher, kehren aber noch während des Reizes zur Norm zurück (Fig. 7).

Der Dünndarm ist während der ganzen Dauer des Reizes gehemmt.

Vierte Reizung. Splanchnicus und Sympathicus gleichzeitig. Zwischen der 3. und 4. Reizung hat die Füllung des ersten Kolonabschnittes vom Ileum aus langsam zugenommen. Wohl unter dem Einfluß dieser Füllungszunahme zeigt der Tonus des proximalen Kolons die Tendenz zu steigen. Die vierte Reizung ist nicht imstande, diese Tonussteigerung zu unterbrechen. Es macht eher den Eindruck, als nehme der Tonus unter dem Einfluß der Reizung schneller zu als vorher. Die Antiperistaltik ist durch den Reiz nicht beeinflußt (Fig. 8).

Der Dünndarm stellt sofort für die Dauer des Reizes seine Bewegungen ein. (Der Rest des Versuches diente dem Studium der Nikotinwirkung auf den Dickdarm s. u.)

### II. Protokoll Nr. 47. Katze (weiblich).

Äthernarkose, und sonst Vorbereitungen wie bei I. Davon abweichend: Präparation des linken Splanchnicus allein.

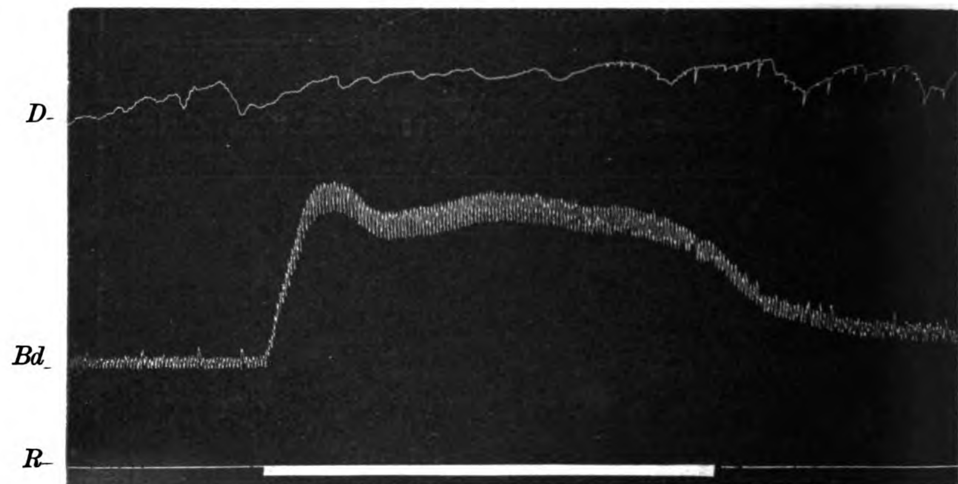



Fig. 9. 2/3. *R* Reizschreibung, *Bd* Blutdruckkurve, *D* Darmkurve, Hebelregistrierung.

Dünndarm in guter Bewegung. Proximales Kolon wenig gefüllt. Mittlerer Tonus, schwache Antiperistaltik. Distales Kolon enthält harten Kot, zeigt keine Bewegungen.

Erste Reizung. Dünndarmbewegungen sofort sistiert. Die antiperistaltischen Wellen am proximalen Kolon zeigen dagegen anfangs keine Veränderungen. Erst gegen Ende der Reizung erscheinen sie etwas abgeflacht. Der Tonus des proximalen Kolons nimmt während der Reizung etwas zu. Diese Zunahme ist bei direkter Besichtigung des Darmes deutlicher, als aus der Kurve hervorgeht (s. Fig. 9).

(Die spitzen, nach abwärts gerichteten Zacken der Darmkurve sind durch heftige, spontane Atmungsbewegungen verursacht.) Kurz nach Sistieren der Reizung Wiederbeginn der Dünndarmbewegungen. (Der Rest des Versuches diente dem Studium der Nikotinwirkung, s. u.)

III. Protokoll Nr. 53. Katze (weiblich).

Äthernarkose und sonst Präparation wie bei II. Darmbewegung mit Ballonmethode registriert. Der die Tonusschwankungen registrierende Ballon liegt im Anfang des proximalen Kolons.

Dünndarm bewegt sich nur träge. Antiperistaltik des proximalen Kolons gut. Im distalen Kolon keine Bewegungen nachweisbar. Füllung

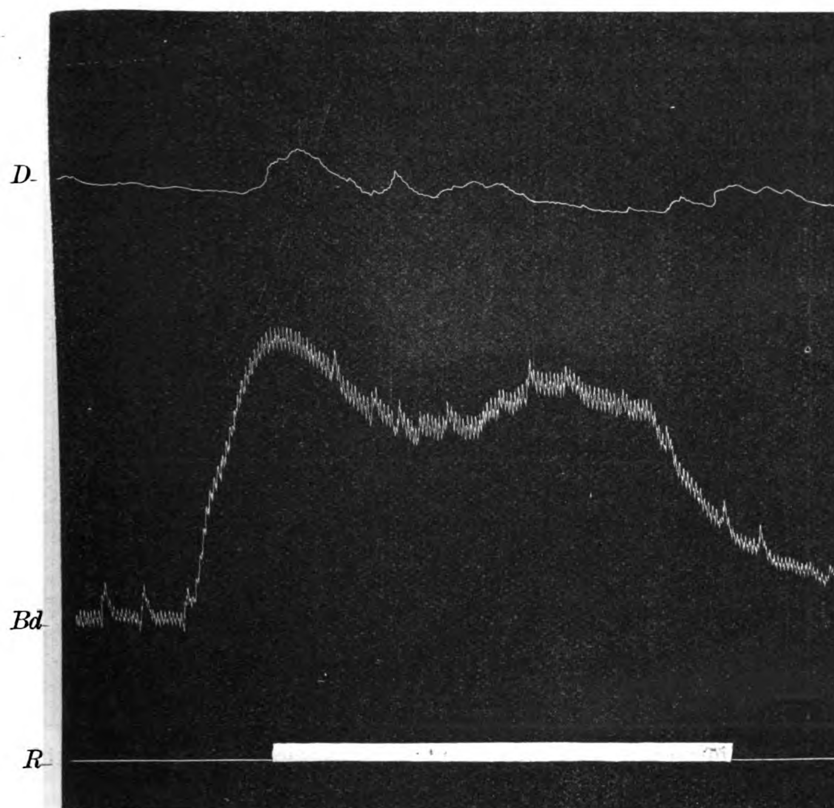



Fig. 10. 1/1. Registrierung mit Ballonmethode. *R* Reizschreibung, *Bd* Blutdruckkurve, *D* Darmkurve.

des proximalen Kolons gering, mittlerer Tonus. Im distalen Kolon einige harte Knollen.

Erste Reizung. Linker Splanchnicus superior. Keine sofortige Veränderung des Tonus des proximalen Kolons. Kurz nach dem Beginn des Reizes treten einige positive Tonusschwankungen auf (Fig. 10).

Die antiperistaltischen Wellen des proximalen Kolons sind durch den Reiz nicht beeinflußt. (Diese Wellen treten bei Ballonregistrierung in der Kurve nicht deutlich hervor.)

Bei einer zweiten Reizung des linken Splanchnicus dasselbe Verhalten.

## IV. Protokoll Nr. 57. Katze (männlich).

Äthernarkose und sonst Vorbereitungen wie bei II. und III. Außerdem noch Präparation des rechten Vagus unter dem Zwerchfell und der beiden Nervi pelvici nach Entfernung der Symphyse. Ballonregistrierung. Dünndarmbewegungen sehr lebhaft. Tonus des proximalen Kolons hoch. Sehr gute Antiperistaltik. Reichliche Füllung mit weichbreiigem Inhalt. Distales Kolon zeigt keine Bewegungen, enthält wenig harten Kot.

Erste Splanchnikusreizung ruft sehr starke Dilatation des proximalen Kolons hervor. Antiperistaltik dabei aber unverändert. Nach dem Reiz sofort Rückkehr des Tonus zur ursprünglichen Höhe. Kurz darauf zweite Splanchnikusreizung mit demselben Erfolg (s. Fig. 11). Dünndarm jedes-

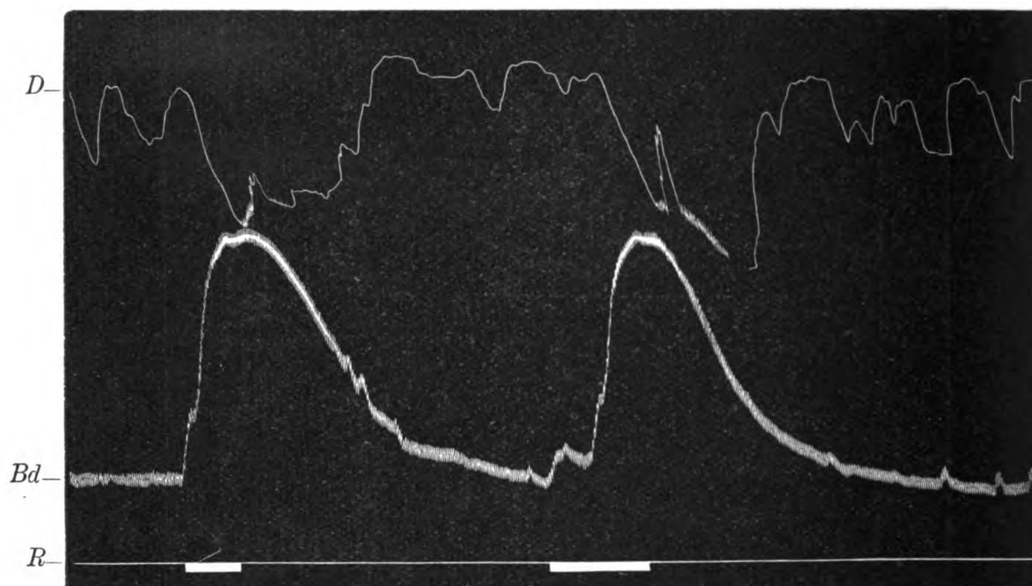



Fig. 11. Registrierung mit Ballonmethode. *R* Reizschreibung, *Bd* Blutdruckkurve, *D* Darmkurve.

mal sofort gehemmt. Analoges Verhalten bei vier weiteren Splanchnikusreizungen. In einem Fall kehrte bei langer Reizung höherer Tonus noch vor Sistieren des Reizes zurück. (Der Rest des Versuches diente der Untersuchung der Vagus- und Pelvicuswirkung.)

## V. Protokoll Nr. 77. Katze (weiblich).

Übliche Vorbereitung unter Äthernarkose. Linker Splanchnicus superior und linker Splanchnicus inferior zur Reizung präpariert. Dünndarm bewegt sich ziemlich lebhaft. Am proximalen Kolon gute Antiperistaltik. Am Ende des proximalen Kolons tonischer Kontraktionsring sehr ausgesprochen. Der proximale Teil selbst besitzt niederen Tonus und enthält neben breiiger Füllung etwas Gas. Distales Kolon ziemlich stark mit Kot gefüllt. Registrierung mit Ballonmethode. Die mit dem zunächst kollabierten Ballon versehene Hohlsonde wird vorsichtig durch den Kontrak-

tionsring hindurch bis zum Coecum vorgeschoben und dann der Ballon unter geringem Wasserdruck mit Luft gefüllt.

Erste Reizung beider Nerven. Vor Beginn der Reizung werden vom Ballon einige spontane Tonusschwankungen registriert.

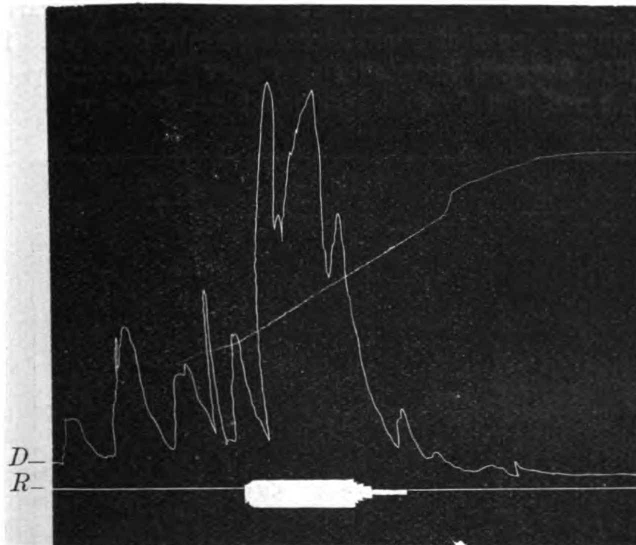



Fig. 12. $^3/_4$. Registrierung mit Ballonmethode. *R* Reizschreibung, *D* Darmkurve.

Beim Reiz selbst nach kurzer Latenz eine kräftige Tonussteigerung zu beobachten, die nach einigen Schwankungen noch vor Sistieren des Reizes abklingt. Siehe Fig. 12. Längere Zeit nach diesem Reiz sind nur ganz schwache spontane Tonusschwankungen zu sehen. Eine zweite Reizung hat wieder, aber diesmal nach längerer Latenz eine deutliche, aber viel geringere Tonuszunahme, wie beim ersten Reiz, zur Folge (siehe Fig. 13).

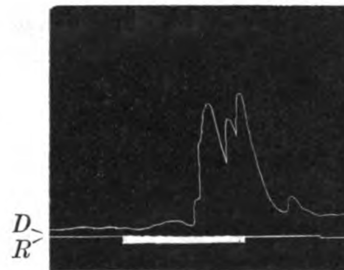



Fig. 13. $^1/_1$. Ballonmethode. *R* Reizschreibung, *D* Darmkurve.

Der Dünndarm verhält sich bei beiden Reizen nur in den oberen Jejunumschlingen ruhig. Das Ileum ist in seinen Bewegungen nicht beeinflußt. Auch die Antiperistaltik im proximalen Kolon und der Kontraktionsring an dessen Ende bleibt in beiden Fällen unverändert.

Nach der zweiten Splanchnikusreizung werden 0,5 mg Kurarin intravenös injiziert und nach einigen Vagusreizungen am Halse eine dritte Reizung des linken Splanchnicus superior und inferior vorgenommen. Es ergibt sich ein ähnliches Bild wie bei der ersten und zweiten Reizung; siehe Fig. 14.

Antiperistaltik wieder unverändert und der Dünndarm nur in den oberen Abschnitten gehemmt. Nach der dritten Reizung bleibt der Tonus

höher als zuvor. Der Rest des Versuches diente vorzüglich dem Studium der Vaguswirkung. Es fiel dabei auf, daß nach ausgiebiger Kurarinvergiftung der Splanchnicus seine Wirksamkeit verloren zu haben schien. Dieses Verhalten entspräche den Angaben von Kölliker (28), der schon im Jahre 1857 die Ansicht vertrat, daß der Splanchnicus durch Kurare gelähmt werde. Ebenso hat Tillie (29) nach tiefer Kurarisierung bei Splanchnikusreizung keine Blutdrucksteigerung mehr erhalten. Bidder (30) und Vulpian (31) dagegen konnten sich dieser Auffassung von dem Einfluß des Kurarins auf den Sympathicus nicht anschließen.

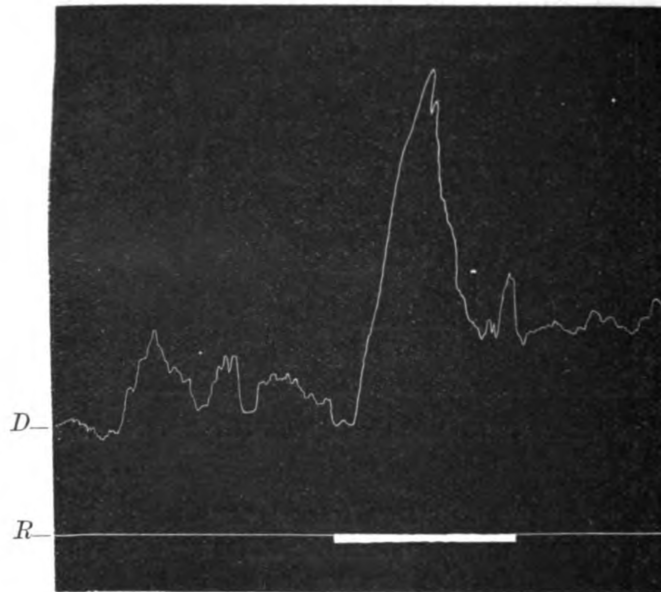



Fig. 14. $^1/_1$. Ballonmethode. *R* Reizschreibung, *D* Darmkurve.

### VI. Protokoll Nr. 33. Katze (männlich).

Chloroformäthernarkose. Vorbereitung wie gewöhnlich. Linker Splanchnicus superior auf Ludwigsche Elektrode gebettet, Kolon auf Glasgestell fixiert. Hebelregistrierung etwa in der Mitte des proximalen Kolons angelegt. Bewegung des Dickdarmes gleich Null. Proximales Kolon mit Gas gebläht und sehr weit.

Erster Splanchnikusreiz: Tonus kaum beeinflußt, nur eine ganz minimale Senkung der Darmkurve sichtbar (Fig. 15).

Bei direkter Betrachtung keine Veränderung zu erkennen.

Beim zweiten Splanchnikusreiz dasselbe Verhalten. Um zu sehen, ob die Blähung des Kolons Ursache der Ruhe des Dickdarmes sei, wird versucht, durch Sondierung mit halbstarrem Katheder per anum das Gas abzulassen. Im Moment der äußeren Berührung des Anus mit der Sonde tritt plötzlich Bewegung in dem bisher ruhigen Dickdarm auf. Der Tonus im distalen Kolon nimmt zu. Dadurch wird Darminhalt von den tieferen Partien nach oben zurückbefördert, was die auf der Kurve Fig. 16 sichtbare Dilatation des proximalen Kolons zur Folge hat.

Außerdem treten aber am proximalen Kolon, wenn auch unregelmäßige, so doch deutlich antiperistaltische Bewegungen auf, die von da an bis zum Ende des Versuches anhalten . . . Die Sondierung wird nicht ausgeführt, und eine zweite Berührung des Anus während der Reizung des Splanchnicus löst denselben Vorgang aus, wie die erste Berührung.

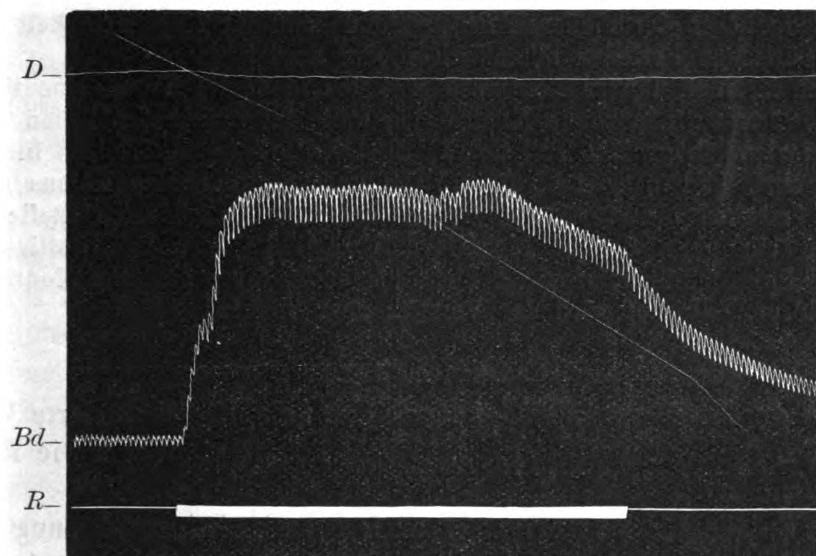



Fig. 15. $^2/_3$. Hebelregistrierung. *R* Reizschreibung, *Bd* Blutdruckkurve, *D* Darmkurve.

Nur sind die Exkursionen dabei etwas geringer. Die Antiperistaltik wird durch diesen Splanchnikusreiz ebenfalls etwas abgeflacht, aber nicht auf-




Fig. 16. $^3/_4$. Hebelregistrierung. Die Berührung des Anus fällt in die Zeit, die durch den Pfeil markiert ist. *D* Darmkurve.

gehoben. Bei allen Splanchnikusreizungen sind die Dünndarmbewegungen gehemmt. (Es sei nochmals hervorgehoben, daß auch in diesem Versuch das Rückenmark vom dritten Brustwirbel nach abwärts vollständig zerstört war.)

### VII. Protokoll Nr. 24. Katze (weiblich).

Am 22. 5. 11. wurde Rizinusöl gegeben, am 23. 5. 11. abends Fütterung bestehend in Kartoffelbrei mit fein geschnittenem Fleisch vermischt.

Chloroformnarkose und dann Vorbereitung wie gewöhnlich. Präparation des Splanchnicus superior links. Bei Öffnung des Leibes Dünn- und Dickdarm im proximalen Abschnitt in guter Bewegung. Die ersten Splanchnikusreize haben Stillstand der Dünndarmbewegungen und Steigerung des Tonus im proximalen Kolon zur Folge. Außerdem wird die vorher deutlich periodische Antiperistaltik etwas unregelmäßiger. Nach Sistierung der Reizung kehrt der niedere Ausgangstonus und die Regelmäßigkeit der antiperistaltischen Perioden allmählich wieder zurück.

Nach ziemlich langer Reizpause tritt bei niederem Tonus eine tiefe, sich analwärts fortpflanzende Kontraktionswelle im proximalen Kolon auf, die einen ziemlich großen Teil des Inhalts des proximalen Kolons in das distale treibt, und über zwei Drittel des ganzen proximalen Kolons ausgedehnt bestehen bleibt. Der Darm ist an der kontrahierten Stelle so dick wie ein ganz dünner Bleistift und zeigt keine antiperistaltischen Wellen. Splanchnikusreizung ist nicht imstande, diese tonische Kontraktion zu lösen. Darauf wird der Versuch abgebrochen.

## Zusammenfassung.

Das durch die vorstehend mitgeteilten Beispiele illustrierte Verhalten des Dickdarmes bei sympathischer Reizung läßt sich wie folgt zusammenfassen:

Der Splanchnicus superior übt auch bei alleiniger Reizung mit Sicherheit einen Einfluß auf das proximale Kolon der Katze aus. Gleichzeitige Reizung des Splanchnicus superior und des Grenzstranges oder des Splanchnicus inferior unterscheidet sich in ihrer Wirkung auf den Dickdarm nicht wesentlich von der isolierten Reizung des erstgenannten Nerven.

Der Effekt der Reizung dieser Nerven auf das Kolon und zwar speziell auf dessen proximalen Abschnitt kann sein:

a) Verminderung des Tonus.

b) Vermehrung des Tonus.

Eine Tonuszunahme tritt besonders dann ein, wenn der Darm sich bei Beginn der Reizung in niederem Tonus befindet.

Eine Tonusabnahme wird begünstigt durch mittleren oder hohen Ausgangstonus.

Dagegen muß eine Tonuszunahme nicht in allen Fällen erfolgen, in denen die sympathischen Nerven bei niederem Tonus des Darmes gereizt werden. Es kann trotzdem eine weitere Erschlaffung des Tonus auftreten, oder eine Wirkung der Reizung überhaupt ausbleiben. Ebensowenig kann eine Tonussenkung mit Sicherheit bei hohem Ausgangstonus erwartet werden. Auch in diesem Falle kann eine weitere Steigerung des Tonus bei Reizung der genannten Nerven auftreten. Wirkungslosigkeit des Reizes wird besonders bei extrem hohem Ausgangstonus beobachtet.

c) Die Antiperistaltik des proximalen Kolons bleibt in den meisten Fällen bei sympathischer Reizung unverändert. Mitunter scheinen sich die Wellen etwas abzuflachen. Ein vollständiger Stillstand der Antiperistaltik wurde nie beobachtet. In einigen Fällen wurde die vorher periodische Antiperistaltik unregelmäßig.

d) Die Kontraktionsringe am Ende des proximalen Kolons, die den Ausgangspunkt der Antiperistaltik bilden, können ähnlich den extremen tonischen Kontraktionen größerer Kolonabschnitte durch sympathische Reizung nie zur vollständigen Erschlaffung gebracht werden. Zuweilen erweitern sie sich unter dem Einfluß der Reizung etwas. Ein Festerwerden des Kontraktionsringes wurde in keinem Fall beobachtet.

e) Das distale Katzenkolon verharrt in den meisten Fällen in absoluter Ruhe. Tonus und Bewegungsvorgänge dieses Abschnittes wurden nicht graphisch registriert.

Eine Verminderung des Tonus des proximalen Kolons wurde in 11 Versuchen, eine Tonuszunahme in 13 Versuchen notiert, Wirkungslosigkeit der Reize kam 7 mal zur Beobachtung. Die Antiperistaltik blieb bei 12 Versuchen völlig unverändert. In 7 Fällen zeigte sich eine Abschwächung der Antiperistaltik und in 2 Versuchen störte der sympathische Reiz die Periodizität der Antiperistaltik. In den übrigen Versuchen wurde keine Antiperistaltik beobachtet. Die Hemmung des Dünndarmes ist in 20 Protokollen vermerkt. Auf das Verhalten des Dünndarmes konnte nicht in allen Fällen geachtet werden.

Aus dieser Zusammenstellung ist ersichtlich, daß Hemmung und Zunahme des Tonus im proximalen Kolon etwa gleich häufig bei meinen Versuchen auftraten, daß also keine Berechtigung vorliegt, den sympathischen Nerven bei elektrischer Reizung einen rein hemmenden Einfluß auf den Dickdarm zuzuschreiben. Der Einfluß auf die antiperistaltischen Wellen und eventuell vorhandene Kontraktionsringe ist, wenn überhaupt nachweisbar, nur ein geringer.

Eine sichere Erklärung der Inkonstanz des Einflusses sympathischer Nerven auf den Tonus des Dickdarmes ist nicht möglich. Die Ansicht, daß vor allem im Splanchnicus neben hemmenden Fasern auch erregende enthalten seien, ist schon mehrfach ausgesprochen worden (Ehrmann, Courtade und Guyon u. a.). Dafür spricht einerseits, daß in die großen Ganglienhaufen des Plexus mesentericus superior auch Vagusfasern eintauchen, deren weiterer Verlauf noch nicht bekannt ist. Ferner ist schon im Zentralnervensystem eine Verflechtung kranialautonomer und sympathischer Fasern

denkbar, wie aus den Arbeiten von Karplus und Kreidl (32) einerseits und Aschner (33) andererseits hervorgeht. Die beiden erstgenannten Autoren haben im Zwischenhirn, in nächster Nähe des Tuber cinereum, lateral vom Infundibulum eine zirkumskripte Stelle gefunden, bei deren elektrischer Reizung im Gebiet des Halssympathikus dieselben Erscheinungen beobachtet werden, wie bei peripherer Reizung dieses Nerven. — Bei Reizung des Tuber cinereum in nicht allzu tiefer Narkose erhielt Aschner neben Schmerzäußerungen vorübergehendes Aussetzen der Herzaktion mit nachfolgender Pulsverlangsamung. Das legt die Vermutung nahe, daß im Tuber cinereum Vagusbahnen verlaufen. Es ist also nicht ausgeschlossen, daß bei der engen Nachbarschaft dieser beiden Bahnen eine Beimischung von Vagusfasern zum Sympathicus, und umgekehrt, stattfindet. Auf diese Verhältnisse und auf die physiologisch nachweisbare Beimischung sympathischer Fasern zu dem von allen sympathischen Anastomosen freien Vagusstamm hat in neuester Zeit auch H. H. Meyer (34) hingewiesen. Eine solche Vereinigung hemmender und fördernder Fasern im Splanchnicus könnte ja die ungleichen Resultate der elektrischen Reizung dieses Nerven bedingen. Auf dem Weg elektrischer Reizung läßt sich diese Frage natürlich nicht entscheiden. Zur endgültigen Aufklärung dieser Verhältnisse käme man vielleicht durch Vergleich von Resultaten, die einerseits durch elektrische Reizung, andererseits durch zentrale Erregung des sympathischen Systems z. B. durch chemische Agenzien gewonnen sind. Die Veränderung der Darmbewegungen unter dem Einfluß solcher Stoffe sind, soviel mir bekannt ist, noch nicht beobachtet. Die reflektorischen Veränderungen der Dünndarmbewegungen durch körperlichen Schmerz, Einatmen von Essigsäure usw. sind am Kaninchen von Hotz (35) untersucht worden. Er sah unter diesen Einflüssen Hemmung der Dünndarmbewegungen. Bei Streichen des Felles und bei der Erstickung dagegen beobachtete er Zunahme der Dünndarmbewegungen. Nach ihm sollen alle diese Veränderungen nicht durch eine direkte Erregungsleitung durch den Splanchnicus zum Muskel, sondern indirekt durch Veränderuug der Blutzirkulation bedingt sein, eine Ansicht, die mit gewissen Einschränkungen auch von Bayliss und Starling (36), Pal (20), L. R. Müller (7) u. a. vertreten wird. Magnus (37) hat an plexushaltigen Darmstücken bewiesen, daß die durch Adrenalin, also durch Reizung sympathischer Endorgane bedingte Hemmung der Darmbewegung nicht oder wenigstens nicht nur durch Veränderung der Zirkulation bedingt sein kann.

Daß die Veränderung der Zirkulation bei meinen Versuchen eine gewisse Rolle spiele, ist für den ersten Blick nicht von der Hand zu weisen, umsomehr als der Gefäßtonus nach der Zerstörung des Zentralnervensystems stets beträchtlich geschädigt ist. Diese Schädigung schwankte, wie aus dem Blutdruck ersichtlich war, bei den einzelnen Versuchstieren innerhalb ziemlich weiter Grenzen. Durch die Splanchnikusreizung tritt regelmäßig eine Steigerung des Blutdruckes, und dadurch bei niederem Ausgangstonus der Gefäße zunächst Verbesserung der Durchblutung des Darmes ein. Bei gutem Ausgangstonus wäre infolge Verengerung der annähernd normalen Gefäße unter dem Einfluß der Reizung eher eine Verschlechterung der Durchblutung anzunehmen. Als Hauptstütze der Theorie von der indirekten Wirkung äußerer Nerven auf die Darmbewegungen wird von Hotz u. a. geltend gemacht, daß bei Abschluß des arteriellen Zuflusses durch Kompression der Bauchaorta Hemmung der Darmbewegungen auftritt. Dementsprechend sollten wir also bei geringer Schädigung des Gefäßtonus auf sympathische Reizung weniger leicht einen fördernden Einfluß auf den Darm erwarten können, als bei starker Schädigung. Die Beobachtung des fast stets gleichzeitigen mit den Darmbewegungen registrierten Blutdruckes und die Inspektion des Darmes und der Darmgefäße ermöglichte in den meisten Fällen eine Beurteilung des Zustandes der Zirkulationsverhältnisse. Ein Zusammenhang des Ausfalles der Reizung mit dem jeweiligen Zustande des Gefäßtonus in diesem Sinne konnte nicht konstatiert werden.

Auch der Kontraktionszustand des Empfangsorganes des Reizes, der, wie Cushny für den Uterus nachwies, bei sympathischer Reizung eine Rolle spielen kann, war, wie oben schon angedeutet, nicht immer bestimmend für den Ausfall des Versuches.

Andere bekannte Fehlerquellen, wie Exposition des Darmes und dadurch bedingte Abkühlung und Eintrocknung, unvermeidliches Berühren des Darmes bei den nötigen vorbereitenden Operationen usw. wurden, wie eingangs geschildert, auf ein Minimum eingeschränkt und sind in allen Versuchen dieselben, können also auch nicht zur Erklärung des verschiedenen Ausfalles der Versuche herangezogen werden.

Bei allen Versuchen, den Einfluß der äußeren Innervation auf den Darmkanal zu analysieren und zu erklären, bieten immer wieder die zwischen die äußeren Nerven und den zu beeinflußenden Muskel eingeschalteten Auerbachschen und Meissnerschen Plexus die größten Schwierigkeiten. Durch die eingehenden histologischen Studien

von L. R. Müller und die experimentellen Untersuchungen an der plexushaltigen und plexusfreien Darmmuskulatur von Magnus und seinen Schülern ist wohl die Kenntnis dieser Nervenelemente wesentlich gefördert worden. Trotzdem bleiben noch eine Reihe von unbekannten Faktoren, die auf der Bahn vom Zentralorgan zum Darmmuskel anzunehmen sind, übrig, die eine vollständige Kenntnis der Reizleitung bisher unmöglich machten.

Nach neuen Untersuchungen müssen wir annehmen, daß die Produkte der inneren Sekretion in den Nervengeflechten der Darmwand Bedingungen schaffen können, die ihre Anspruchsfähigkeit für ihnen zuströmende Reize zu verändern imstande sind. An erster Stelle wäre hier das Produkt des chromaffinen Systems, das Adrenalin, zu erwähnen, über dessen Wirkung auf das »enteric system« Langleys wir durch die oben erwähnten Untersuchungen von Magnus unterrichtet sind. Es hat darnach seinen Angriffspunkt peripher vom Auerbachschen Plexus. Durch Biedl (38), Dreyer (39), Watermann und Smit (40), Asher (41), und in neuester Zeit vor allem durch Elliott (42) ist festgestellt worden, daß die Sekretion des Adrenalins unter der Herrschaft des sympathischen Nervensystems steht, daß also auch bei unseren Splanchnikusreizungen eine vermehrte Menge von Adrenalin im Blute kreist.

Bayer und Peter (43) haben den Einfluß des Extraktes aus dem Infundibularteil der Hypophyse auf die Darmbewegungen untersucht, und verlegen seinen Angriffspunkt zentral von dem des Adrenalins in die Sympathikusenden und in den Auerbachschen Plexus und die postganglionären Fasern.

Endlich ist durch eine ganze Reihe von Autoren (Gottlieb, Fröhlich, Eppinger, Falta, Rudinger, Ritzmann, Asher und Flack u. a.) gezeigt worden, daß die Wirksamkeit des Adrenalins durch die Anwesenheit verschiedener Mengen von Schilddrüsensekret im Blute variiert wird. Durch alle diese Agenzien, die sich untereinander wieder so vielgestaltig kombinieren und beeinflussen können, ist es wohl bedingt, daß uns beim Darme der in der Physiologie so vielfach bewährte elektrische Reizversuch keinen eindeutigen Aufschluß über die Wirkung sympathischer Nerven bringen kann. In noch nicht abgeschlossenen Untersuchungen habe ich es versucht, durch vorübergehende und dauernde Ausschaltung des venösen Nebennierenblutes aus dem Kreislaufe die Rolle, die das Adrenalin bei der Splanchnikusreizung spielt, kennen zu lernen. Ich hoffe bei einer späteren Gelegenheit darauf zurückkommen zu können.

Wenn schon die Kenntnisse des physiologischen Geschehens beim Einfluß des Sympathicus auf die Darmbewegungen so lückenhaft sind, ist es leicht verständlich, daß die Beurteilung pathologischer Vorgänge im Bereiche des Bauchsympathikus kaum möglich ist. Bei einer ganzen Reihe pathologischer Zustände des Darmes (Darmatonie und Parese, Störung der Darmfunktionen bei Bleivergiftung, Nikotinvergiftung, bei der Basedowschen Krankheit, bei dem Einfluß psychischer Reize usw.) müssen wir annehmen, daß Veränderungen im sympathischen System im Spiele sind. Die exakten wissenschaftlichen Grundlagen für die Analysierung dieser Krankheitserscheinungen fehlen aber noch fast in allen Fällen.

## Der Einfluß elektrischer Reizung des Vagus auf die Dickdarmbewegungen.

Der Einfluß des Vagus auf den Darmkanal ist besser bekannt als der des sympathischen Systems. Es steht fest, daß bei den verschiedensten Versuchstieren durch seine elektrische Reizung Bewegungen des Darmes ausgelöst werden können. Ich möchte hier nicht nochmals auf die ältere Literatur zu sprechen kommen. Der strittige Punkt war nur: Wie weit nach abwärts erstreckt sich der Einfluß des Vagus, hat er eine erregende Wirkung auf den Dickdarm? Ferner interessierte mich die Frage: Welche Form der Dickdarmbewegungen stehen unter seinem Einfluß?

Was zunächst die Streitfrage anlangt, ob der Dickdarm mit in den Bereich des Vagus gehört oder nicht, so liegen in der neueren Literatur folgende Angaben vor: Bayliss und Starling (22) sahen bei Hunden und Kaninchen niemals einen Effekt der Vagusreizung auf irgend einen Teil des Dickdarmes. Wie oben schon erwähnt, reizten sie den Vagus nach Injektion von 0,4 ccm einer 1 %igen Atropinlösung am Halse.

Bechterew und Mislawski (10) stellten Versuche an curarisierten Hunden an. Sie schreiben: »In bezug auf den Dickdarm äußert sich der Einfluß der Vagi . . . viel schwächer (als auf den Dünndarm) und beschränkt sich größtenteils auf den oberen Teil des Dickdarmes.« Sie kommen aber auf Grund ihrer Versuche zu dem Schluß, daß nur schwache Bewegungen des Coecums direkt durch die Vagusreizung ausgelöst werden. Die stärkeren Bewegungen am Dickdarm, die sie auf Vagusreizung bis zum Mastdarm fortschreiten sahen, fassen sie »als Resultat der Verbreitung der Dünndarmperistaltik über die Bauhinsche Klappe hinaus« auf. Lang-

ley (8) hat angenommen, daß der Vagus eine Wirkung auf den Dickdarm besitzt, und daß sich dieselbe bis auf den oberen Teil des Colon descendens erstreckt, er fordert jedoch weitere Versuche zur Entscheidung dieser Frage. Melzer und Auer (44) beobachteten bei Versuchen an Kaninchen eine erregende Wirkung der Vagusreizung auf das Coecum. Klee (45) endlich konnte bei Katzen mit Hilfe des Röntgenverfahrens keine Wirkung des Vagus auf den Dickdarm der Katze konstatieren.

## Eigene Untersuchungen.

In einer kurzen Mitteilung habe ich (46) bereits über einen Teil meiner Versuche berichtet, die ich an Katzen und Kaninchen angestellt habe. Inzwischen hatte ich Gelegenheit, diesen Experimenten noch eine Reihe weiterer hinzuzufügen, die meine bereits mitgeteilten Resultate vollständig bestätigten. Als Beispiele folgen einige

### Protokollauszüge.

#### a) Versuche an Katzen.

#### I. Protokoll Nr. 55.

Vorbereitung des Versuchstieres wie eingangs geschildert. Präparation des rechten Vagus unter dem Zwerchfell. Außerdem wurde der linke Splanchnicus und die beiden Nervi pelvici mit Elektroden versehen. Registrierung mit der Ballonmethode. Niederer Tonus des registrierten proximalen Kolons.

Reizung des Splanchnicus bewirkt starke Dilatation des Kolons. Antiperistaltik im proximalen Kolon jedoch nicht gehemmt. Trotz niederem Tonus gute antiperistaltische Wellen. Nach Unterbrechung des Reizes Tonus sofort besser. Nach Ablauf einer zweiten Splanchnikusreizung, die denselben Erfolg hat, sehr starke spontane Tonussteigerung des proximalen Kolons, die durch kurzen Vagusreiz nicht beeinflußt, durch einen dritten Splanchnikusreiz aber sofort behoben werden kann. Kurz darnach zweiter Vagusreiz ohne großen Einfluß. Die Antiperistaltik scheint dadurch etwas verbessert zu werden, die Bewegungen des Dünndarmes sind dabei deutlich vermehrt. Bei den beiden folgenden Vagusreizen dasselbe Verhalten. Eine weitere Splanchnikusreizung hat wieder Dilatation des proximalen Kolons ohne Hemmung der Antiperistaltik zur Folge. (Über die hier folgenden Versuche am Nervus pelvicus soll weiter unten berichtet werden.) Der nächste Vagusreiz hat keinen wesentlichen Einfluß. Kurz darauf tritt im Gefolge einer weiteren Vagusreizung zunächst eine deutliche Hemmung der Dünndarmbewegungen auf, die bald von einer Vermehrung derselben gefolgt ist. Zugleich ist Vermehrung der Antiperistaltik am proximalen Kolon zu beobachten.

Nachdem der Vagus besser auf die Elektrode fixiert worden ist, hat ein neuer Vagusreiz zunächst Zunahme der Antiperistaltik und nach kurzer

Latenz eine starke Tonussteigerung des proximalen Kolons zur Folge. (Fig. 17.)

(Die Antiperistaltik kommt, wie schon erwähnt, bei Ballonregistrierung nicht zum Ausdruck.)

Das distale Kolon zeigt keine Veränderungen. Die Bewegungen des Dünndarmes sind deutlich vermehrt. Vier weitere Vagusreizungen haben denselben Effekt, darnach Versuch abgebrochen.

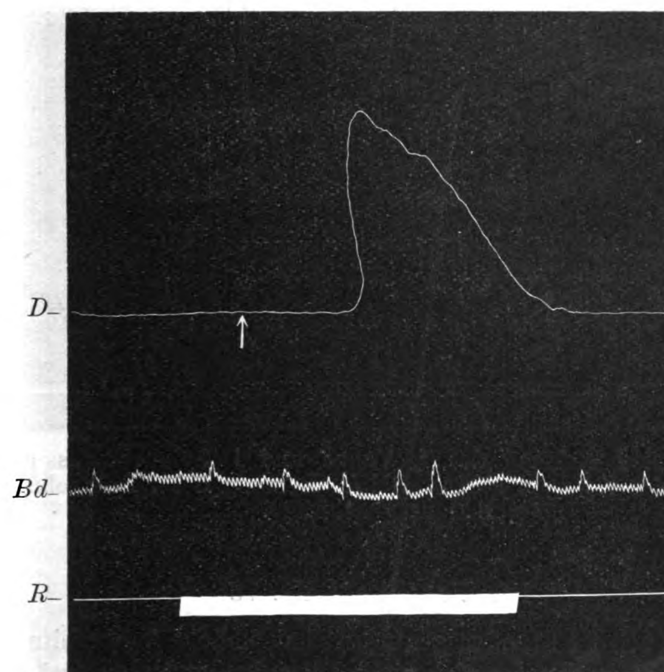



Fig. 17. 1/1. Beginn des Reizes beim Pfeil. Die Hebel standen nicht genau senkrecht übereinander. Ballonregistrierung.

## II. Protokoll Nr. 57.

Aus diesem Protokoll sei ein Versuch mitgeteilt, in dem zunächst der rechte Vagus und der linke Splanchnicus gleichzeitig gereizt (Fig. 18 *I*, S. 36), dann bei fortdauernder Vagusreizung die Splanchnikusreizung unterbrochen (*II*) und zuletzt der Splanchnicus allein gereizt wurde (*III*).

Aus der Kurve ist ersichtlich, daß der bei *I* schon spontan im Sinken begriffene Tonus des proximalen Kolons durch die gleichzeitige Reizung beider Nerven mit einer kurzen Unterbrechung weiter abnimmt. Bei *II* folgt auf Ausschaltung des Splanchnikusreizes und Fortdauer des Vagusreizes allein sofort eine Tonuszunahme und nach kurzer Zeit eine weitere sehr beträchtliche Steigerung des Tonus im ganzen proximalen Kolon, die bei *III* (Reizung des Splanchnicus allein) sofort einer erheblichen Tonussenkung Platz macht. Die Antiperistaltik bleibt bei *I* unverändert, bei *II* nimmt sie sofort zu und bei *III* kehrt sie allmählich zur Norm zurück,

bei *II* ist die deutliche Vermehrung der Dünndarmbewegungen zu beobachten.

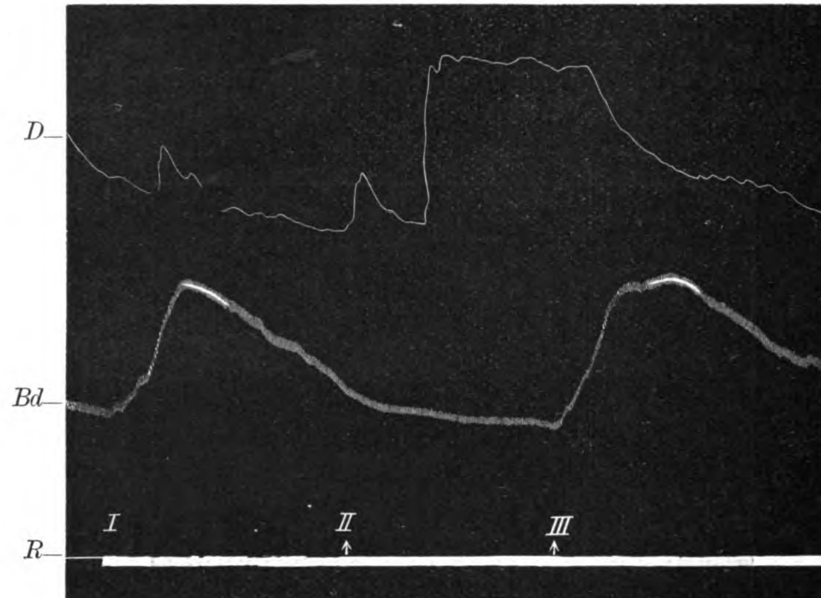



Fig. 18. 1/2. Bei *I* Reizung des r. Vagus und l. Splanchnicus gleichzeitig. Bei *II* Reizung des r. Vagus allein. Bei *III* Reizung des l. Splanchnicus allein. Ballonregistrierung.

## III. Protokoll Nr. 78.

Katze, die seit 24 Stunden gehungert hat, übliche Vorbereitung, Dünndarm leer, kollabiert, bewegt sich nicht. Proximales Kolon frei von festem Inhalt, durch Gas gebläht und dilatiert, zeigt keine Bewegungen. Im distalen Kolon wenig harter Kot. Ballonregistrierung. Injektion von 1 mg Kurarin hat nur wenig Tonussteigerung des Dickdarmes zur Folge, Dünndarm unverändert.

Bei der ersten Reizung der Vagi am Halse sofort Tonuszunahme am Ende des proximalen Kolons. Das proximale Kolon fängt während und nach der Reizung an, sich im ganzen zu bewegen. Es treten deutliche Tonusschwankungen auf.

Zweite Reizung der Vagi hat wieder deutlich sichtbaren Einfluß auf das Ende des proximalen Kolons. Es entsteht dort ein Kontraktionsring, von welchem ausgehend geringe antiperistaltische Wellen zu beobachten sind.

Dritte Reizung der Vagi. Erneute Kontraktion am Ende des proximalen Kolons. Tonussteigerung auch oberhalb des Kontraktionsringes, (Fig. 19) und seichte antiperistaltische Wellen.

Reizung des Splanchnicus superior und inferior gleichzeitig, hemmt sofort eine spontan auftretende Tonussteigerung. Dann folgt eine erfolglose und drei weitere Vagusreize, die denselben Erfolg haben wie die zweite und dritte. Der leere Dünndarm zeigt bei keiner Reizung deutliche Bewegungen.

Da bei Reizung der Nervi vagi am Halse und Registrierung der Darmbewegungen mit der Ballonmethode das Abdomen in Ringerlösung versenkt werden kann, stellte ich zum Vergleich einige Versuche im Ringerbad mit und ohne graphische Registrierung der Bewegungen an, und ließ dabei Hirn und Rückenmark intakt. Während des Versuches blieb das Tier in Äthernarkose.

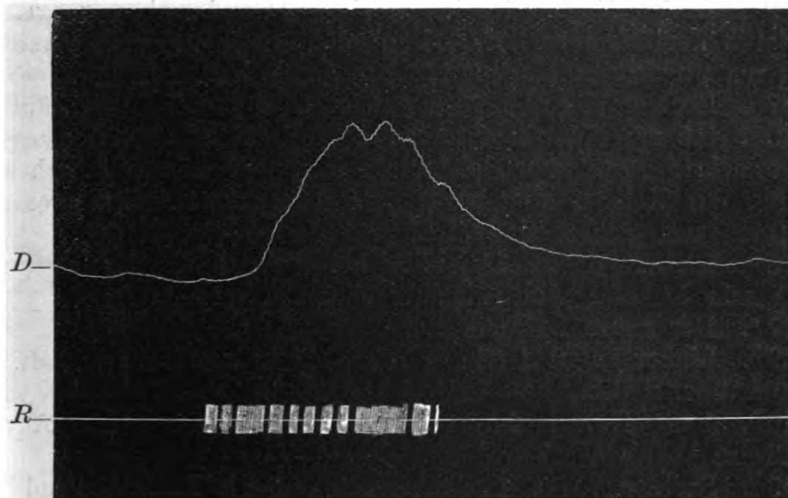



Fig. 19. $^1/_1$. Wie aus der Reizschreibung ersichtlich, wurde die Faradisierung in kurzen Abständen unterbrochen. Es machte den Eindruck, als wären derartig unterbrochene Reize wirksamer, als eine konstante Reizung von gleicher Dauer. Ballonregistrierung.

### IV. Protokoll Nr. 73.

Keine graphische Registrierung.

10,40 h. Nach Freilegung der Vagi, einer Vena jugularis und Vorbereitung zur künstlichen Respiration Öffnung des Peritonäums unter Ringer.

Am proximalen Kolon gute Antiperistaltik, am distalen analwärts verlaufende Wellen zu beobachten. Grenze der Funktionen durch Kontraktionsring markiert. Dünndarm ruhig.

10,41 h. 1 mg Kurarin intravenös injiziert.

Künstliche Atmung eingeleitet. Dickdarmbewegungen stehen still.

10,45 h. Sehr starke Antiperistaltik am proximalen Kolon.

10,47 h. Dickdarm wieder ruhig.

10,48 h. Rechter Vagus durchschnitten, ohne Einfluß.

10,49 h. Rechter Vagus peripheres Ende faradisiert (Rollenabstand 6 cm). Keine Wirkung auf die Herzaktion. Während der Reizung Antiperistaltik am proximalen Kolon zu beobachten. Dünndarm bewegt sich wenig. 30 Sek. gereizt.

10,50 h. Nach kurzer Pause setzen spontane antiperistaltische Wellen ein.

10,54 h. Rechter Vagus 45 Sek. gereizt. Geringe Vermehrung der Bewegungen des Dünn- und proximalen Dickdarmes.

10,55 h. 1 mg Kurarin intravenös, darnach sofort starke Vermehrung der Peristaltik: am proximalen Kolon Antiperistaltik, am Dünndarm Segmentationsbewegungen.

11,03 h. Rechter Vagus 60 Sek. gereizt. Während der Reizung zunehmende Kontraktionen des Ringes am Ende des proximalen Kolons. Dünndarm wenig beeinflußt.

11,06 h. Linker Vagus durchschnitten, kein Einfluß.

11,07 h. Linker Vagus 2 Min. gereizt. Nach 40 Sek. geringe Dünndarmwirkung. Dickdarm unbeeinflußt. Herzaktion unverändert.

11,12 h. Linker Vagus 1 Min. gereizt. Dünndarmbewegungen und Antiperistaltik deutlich vermehrt. Kurz nach der Reizung spontane Antiperistaltik am proximalen Kolon.

11,17 h. Rechter Vagus 1 Min. gereizt ohne deutlichen Einfluß.

11,20 h. 0,5 mg Kurarin intravenös. Darauf Dickdarmbewegungen deutlich vermehrt. Ansatz zur Defäkationsbewegung. Kurz darnach wieder Erschlaffung des Kolons, aber noch gute Antiperistaltik am proximalen Kolon. Dünndarm nicht beeinflußt.

11,25 h. Linker Vagus $1^1/_2$ Min. bei 5 cm Rollenabstand gereizt. Dünndarm sehr lebhaft. Antiperistaltik ebenfalls vermehrt.

11,27 h. Der ganze Darm in Ruhe.

11,29 h. Linker Vagus 1 Min. gereizt. Dünndarm sehr lebhaft. Am Dickdarm Antiperistaltik.

11,30 h. 1 mg Kurarin intravenös. Darnach sehr starke Antiperistaltik. Keine Defäkationsbewegung.

11,35 h. Rechter Vagus 1 Min. gereizt, 5 cm Rollenabstand ohne Einfluß.

11,38 h. Linker Vagus 1 Min. bei 5 cm Rollenabstand gereizt, nur geringer Einfluß auf den Dickdarm. Dünndarm ruhig.

11,41 h. Dauernd schwache Antiperistaltik zu sehen. Sonst alles ruhig.

11,47 h. Karotispuls sehr schwach.

11,49 h. Herz wieder gut.

11,55 h. Linker Vagus 1 Min. gereizt, 5 cm Rollenabstand. Antiperistaltik sichtbar. Dünndarm nicht beeinflußt. Vorher und nachher vollständige Ruhe.

11,58 h. Wiederholung mit gleichem Erfolg. Herzaktion bei allen Reizen ohne die geringste Veränderung.

12,00 h. Linker Vagus 1 Min. gereizt. 5 cm Rollenabstand. Sofort Dünndarm sehr lebhaft. Dickdarm zeigt nach 20 Sek. gute Antiperistaltik des proximalen Kolons.

12,09 h. Bei vollständiger Ruhe des Darmes linker Vagus 1 Min. gereizt. Sofort starke Dünndarmbewegung und schwache Antiperistaltik des proximalen Kolons.

12,14 h. Rechter Vagus $1^1/_2$ Min. gereizt, 5 cm Rollenabstand. Sofort lebhafte Dünndarmbewegungen. Wirkung auf das proximale Kolon gering, aber deutlich.

12,18 h. Linker Vagus $1^1/_2$ Min. gereizt mit demselben Erfolg. Versuch abgebrochen.

## V. Protokoll Nr. 80.

Vorbereitung wie bei IV. Ballonregistrierung. Eröffnung des Leibes unter Zutritt von Luft, Einführung des Ballons und dann sofort Versenkung des Abdomens in Ringerlösung. Dickdarm enorm lang und weit.

Zeigt keine Spur von Bewegung. Enthält wenig dünnflüssigen Inhalt. Dünndarm ebenfalls schlaff und bewegungslos. Ballon in der Gegend, in der ein Kontraktionsring zu erwarten wäre.

1 mg Kurarin intravenös. Darnach einige Tonusschwankungen im Dickdarm.

Erste Reizung beider Vagi ohne Effekt. Zweite und dritte Reizung beider Vagi hat nach 30 Sek. Latenz starke Tonussteigerungen am Ende des proximalen Kolons zur Folge (siehe Fig. 20). Dünndarm zeigt bei den Reizungen keine Bewegungen.

Vierte Reizung beider Vagi ohne Effekt. Fünfte Reizung wie die zweite und dritte.

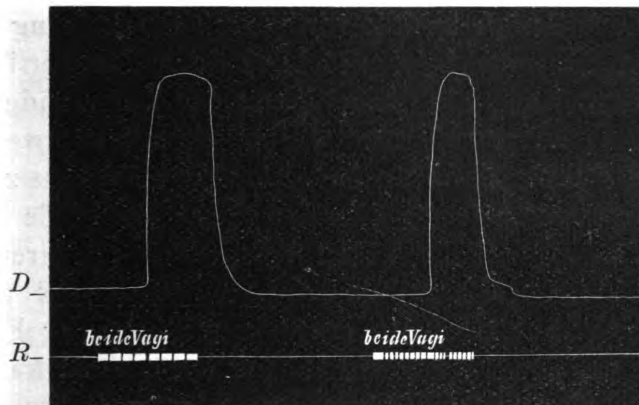



Fig. 20. $^1/_3$. Ballonregistrierung.

Sechste bis achte Reizung ohne Effekt. Neunte Reizung wie die zweite, dritte und fünfte. Spontan waren keine Bewegungen oder Tonusschwankungen am Dick- und Dünndarm zu beobachten.

## Zusammenfassung.

Die Wirkung des Vagus auf den Dickdarm wurde an zwölf Katzen untersucht und in diesen zwölf Versuchen sehr zahlreiche Einzelreizungen vorgenommen.

Es steht fest, daß der proximale Dickdarm der Katze unter dem Einfluß des Vagus steht. Nicht jede elektrische Reizung muß von einer nachweisbaren Veränderung des Dickdarmes gefolgt sein. Die Wirkung kann ganz ausbleiben oder graduell sehr verschieden sein. In 2 von 12 Versuchen blieb die Reizung der Vagi ganz ohne Erfolg. In einigen Fällen überdauerten die durch den Vagusreiz ausgelösten Bewegungen des vorher ganz ruhigen Dickdarmes die Zeit der Reizung bis zu 6 Minuten. Der Füllungszustand des Dickdarmes war nicht bestimmend für das Resultat der Reizung.

Die Wirkung des Vagus auf den Dickdarm ist nicht eine indirekte, die darin besteht, daß sich peristaltische Wellen vom

Dünndarm auf den Dickdarm fortpflanzen, oder daß der durch Rollbewegungen des Dünndarmes in den Dickdarm beförderte Inhalt erregend wirkt. Größere Tonusschwankungen treten allerdings gewöhnlich erst nach einer gewissen Latenz auf. Sie werden aber auch beobachtet, wenn der Dünndarm ganz leer und kollabiert ist, und wenn er durch Vagusreizung nicht in Bewegung gesetzt wird. (Vgl. V.) Außerdem ist der fördernde Einfluß auf die Peristaltik fast unmittelbar nach Beginn der Reizung zu konstatieren.

Die Antiperistaltik kann durch Vagusreizung entweder ausgelöst werden, wenn der Darm sich vor dem Reiz ruhig verhielt, oder schon vorhandene Antiperistaltik wird durch die Reizung vermehrt. Diese Vermehrung besteht hauptsächlich in einer Vertiefung der Wellen; ein Einfluß auf die Schnelligkeit der Aufeinanderfolge der einzelnen Wellen konnte nicht mit Sicherheit erkannt werden.

Die Tonussteigerungen, die im Verlauf der Vagusreizungen zur Beobachtung kommen, können über das ganze proximale Kolon ausgedehnt sein. Mit Vorliebe treten sie jedoch an circumskripter Stelle auf und bilden Kontraktionsringe am Ende des proximalen Kolons, an der bereits mehrfach erwähnten Grenze der Funktionen. Besteht schon vor der Reizung ein solcher Ring, dann kann er sich unter dem Einfluß der Reizung verengen oder an Breite zunehmen. Transport von Darminhalt über größere Abschnitte des Dickdarmes konnte bei Vagusreizung nicht beobachtet werden. Eine Hemmung der Bewegungsvorgänge oder des Tonus des Dickdarmes trat niemals auf, auf das distale Kolon scheint sich der Einfluß des Vagus nicht zu erstrecken.

### b) Versuche an Kaninchen.

Wie schon oben erwähnt, konnten die Bewegungen des Kaninchenkolons nicht registriert werden. Die haustralen Segmentationsbewegungen sind wohl überhaupt unregistrierbar. Die großen, wenn auch seltenen antiperistaltischen Wellen sind so auffällig, daß sie bei Betrachtung kaum entgehen. Die Ballonmethode zur Registrierung der Tonusschwankungen verbietet sich wegen der Länge und vielfachen Verschlingung des Dickdarmes von selbst.

### VI. Protokoll Nr. 76.

Nach Freilegung der Nervi vagi und einer Vena jugularis und Vorbereitung zur künstlichen Atmung, Bauchdecken in Äthernarkose gespalten und das Versuchstier bis zum Thorax in warmer Ringerlösung versenkt. Rückenmark intakt.

Der Dünndarm in mäßiger Bewegung. Am proximalen Kolon nur seltene Aus- und Einstülpungen der Haustra zu beobachten. Coecum und

das übrige Kolon in Ruhe. Dünndarm mäßig, Coecum und proximales Kolon prall gefüllt. Im distalen Kolon einige Kotpillen.

4,35$^{h}$. 1 mg Kurarin intravenös. Dünndarmbewegungen gleich darnach vermehrt.

4,42$^{h}$. Beide Nervi vagi angeschlungen und durchschnitten.

4,43$^{h}$. Linker Vagus bei 7 cm Rollenabstand 5 Sekunden gereizt. Am proximalen Kolon ist sofort nach Beginn der Reizung eine Streckung zu beobachten. Dabei wird dieser Darmabschnitt etwas länger und dünner und die Tänien etwas schmaler. Im übrigen keine Änderung der Bewegungen. Da die Herztätigkeit infolge der Reizung einige Sekunden stillstand

4,45$^{h}$ ein weiteres Milligramm Kurarin intravenös.

4,47$^{h}$. Rechter Vagus bei 7 cm Rollenabstand eine Minute gereizt. Herztätigkeit noch etwas gehemmt. Dünndarmbewegungen sehr stark vermehrt. Am Ende des proximalen Kolons deutliche Antiperistaltik über eine kurze Strecke und distal davon analwärts verlaufende Wellen zum Abtransport von Kotpillen.

4,52$^{h}$. Linker Vagus bei 7 cm Rollenabstand 1 Minute gereizt. Herztätigkeit kurz gehemmt. Dünndarmbewegungen sehr stark vermehrt. Deutliche Streckung des proximalen Kolons sofort nach Beginn der Reizung, sonst keinen Einfluß auf den Dickdarm.

4,54$^{h}$. 1 mg Kurarin intravenös. Ohne Einfluß.

4,56$^{h}$. Linker Vagus bei 7 cm Rollenabstand 1 Minute gereizt. Erfolg wie 4,52$^{h}$.

5,00$^{h}$. Rechter Vagus bei 5 cm Rollenabstand 1 Minute gereizt. Wieder sofortige Streckung des proximalen Kolons und Vermehrung der Dünndarmbewegungen.

5,02$^{h}$. Linker Vagus bei 5 cm Rollenabstand $1^1/_2$ Minute gereizt. Sofort nach der Reizung Streckung des proximalen Kolons und Vermehrung der Dünndarmbewegungen. Nach 40 Sekunden Vermehrung der haustralen Bewegungen.

5,06$^{h}$. Reizung des rechten Vagus mit gleichem Erfolg.

5,08$^{h}$. Linker Vagus bei 5 cm Rollenabstand $1^1/_2$ Min. gereizt. Sehr starke Vermehrung der haustralen Bewegungen. Außerdem verläuft ohne Unterbrechung der haustralen Bewegungen eine große tiefe Welle nach abwärts. Dünndarmbewegungen vermehrt.

5,20$^{h}$. Linker Vagus bei 5 cm Rollenabstand $1^1/_2$ Min. gereizt, sehr starke initiale Streckung. An dem Abschnitt des proximalen Kolons, in dem die Formung und Abwanderung der Kotpillen stattfindet, treten mehrere Schnürringe auf, die Kotpartikel abtrennen und nach dem Reiz wieder vergehen.

5,25$^{h}$. Rechter Vagus bei 5 cm Rollenabstand 1 Min. gereizt. Sehr starke Wirkung auf den Dickdarm. Über das proximale Kolon verläuft eine große, tiefe, antiperistaltische Welle bis ins Coecum hinein. Dann starke unregelmäßige Furchenbildung im Coecum. Die haustralen Bewegungen sind ebenfalls vermehrt und werden durch die antiperistaltische Welle nicht gestört. Dünndarmbewegungen stark vermehrt.

5,37$^{h}$. Dasselbe mit ähnlichem, aber schwächerem Erfolg wiederholt.

5,42$^{h}$. 1 mg Kurarin intravenös. Dünndarmbewegungen dadurch etwas vermehrt.

5,45$^h$. Linker Vagus bei 5 cm Rollenabstand 1 Min. gereizt. Gute antiperistaltische Welle am proximalen Kolon, dann Ruhe am Dickdarm, Dünndarmwirkung gut bis zum Ende des Reizes.

5,55$^h$. Beide Vagi bei 5 cm Rollenabstand gleichzeitig gereizt, antiperistaltische Welle am proximalen Kolon, ausgehend von dessen distalem Ende und bis ins Coecum hinein verlaufend. Starke Vermehrung der haustralen und der Dünndarmbewegungen. Effekt stärker als bei allen anderen Reizen, aber von kürzerer Dauer als die Reizung.

6,00$^h$. Dasselbe mit geringerem Erfolg wiederholt.

6,10$^h$. Beide Vagi bei 5 cm Rollenabstand gereizt. Anfangs starke Wirkung wie 5,55$^h$, dann Ruhe. Versuch abgebrochen.

### VII. Protokoll Nr. 81.

Vorbereitung in Äthernarkose wie bei VI. Dazu noch Zerstörung des Rückenmarkes vom 5. Thorakalsegment abwärts. Nach Durchtrennung der Bauchdecken und Versenkung des Tieres in Ringerlösung sind sehr gute Bewegungen am ganzen Darm zu beobachten. Bei längerer Betrachtung, ohne Eingriff, kann keine peristaltische Welle am proximalen Kolon beobachtet werden. Dagegen treten am Coecum mitunter seichte spiralige Wellen, vom Scheitel des Coecums zum Ansatze ans Kolon verlaufend, auf.

Auf intravenöse Injektion von 1 mg Kurarin für 2—3 Min. starke Vermehrung der Peristaltik aller Därme. Darnach Ruhe im Coecum und im Dickdarm. Rechter Vagus mit mittelstarkem Strom (an der Zunge nicht unangenehm empfunden) gereizt. Sofort nach Beginn der Reizung Streckung und sehr starke Vermehrung der haustralen Bewegungen im proximalen Kolon. Später auch Coecum- und Dünndarmbewegungen vermehrt. Durch die Bewegungen des Coecums werden im Verlauf der Reizung größere Mengen von Darminhalt in das proximale Kolon hinübergeschoben. Nach Aufhören des Reizes sofort Nachlassen der Bewegungen. Bei Reizung des linken Vagus ist der Erfolg weniger deutlich.

Wiederholungen der Reizung des rechten Vagus hatten mit Ausnahme der letzten Reizung (Ermüdung) stets denselben Erfolg. Der Effekt der Reizung machte sich stets zuerst am proximalen Kolon geltend. Darnach wird das Tier zur Präparation und Reizung des linken Splanchnicus aus dem Wasserbad gehoben. Bei mehreren Reizen des Splanchnicus trat weder am Dünndarm, noch am Dickdarm eine absolute Hemmung auf. Die Bewegungen waren wohl etwas vermindert, mit Ausnahme der haustralen Bewegungen.

Reizung des rechten Vagus, der sich inzwischen erholt hat, hat auch außerhalb des Bades und trotz der Abkühlung des nassen Tieres denselben guten Erfolg, wie oben geschildert.

Ganz besonders heftig sind die Bewegungen am Dickdarm bei Reizung beider Vagi. Auch dabei beginnt die Wirkung des Reizes am proximalen Kolon.

Nach den Resultaten aller meiner Vagusreizungsversuche am Kaninchen ist auch für dieses Tier der Einfluß des Vagus auf den

Dickdarm festgestellt. Bei der Katze kann, wie gesagt, nicht bei jeder Reizung des Vagus ein Erfolg auf den Dickdarm erwartet werden. Beim Kaninchen dagegen tritt mit der Sicherheit, die für ein Vorlesungsexperiment gefordert werden muß, die beschriebene Wirkung ein.

Die beiden Vagi haben nicht immer einen gleich starken Einfluß, wie das schon für den Magen und Dünndarm von verschiedenen Beobachtern festgestellt wurde. Zuweilen hat die Reizung des linken, in anderen Fällen die des rechten Vagus einen stärkeren Erfolg. Die schönsten Resultate erzielt man bei Reizung beider Vagi.

Auch beim Kaninchen kann nicht angenommen werden, daß die Vermehrung der Dickdarmbewegungen die indirekte Folge der Vagusreizung ist, da mehrfach, wie im zuletzt mitgeteilten Protokoll, das proximale Kolon zuerst eine Wirkung der Reizung erkennen läßt.

Die Wirkung des Vagus auf den Kaninchendickdarm besteht:

1. In der Auslösung oder Vermehrung von Coecumbewegungen.

2. In der Auslösung oder Vermehrung haustraler Aus- und Einstülpungen am proximalen Kolon.

3. In der Erregung einzelner, ziemlich tiefer antiperistaltischer, seltener orthoperistaltischer Wellen am proximalen Kolon, die den Ablauf der haustralen Bewegungen nicht stören.

4. In der Auslösung von Ringkontraktionen am Ende des proximalen Kolons und Vermehrung der Kotabtrennungsbewegungen an diesem Darmteil (der Pillenmaschine des Kaninchendarmes).

5. Streckung des proximalen Kolons. Ich möchte unentschieden lassen, ob diese Streckung als Folge eines erregenden Vorganges: Tonusvermehrung der Ringmuskulatur; oder die Folge einer Hemmung: Erschlaffung der Längsmuskulatur, aufzufassen ist; allerdings scheint mir die gleichzeitige Vermehrung der haustralen Bewegungen und die Verminderung des Umfangs des proximalen Kolons eher für die erstere Annahme zu sprechen.

Den Mechanismus der Erregung oder Vermehrung von Darmbewegungen unter dem Einfluß elektrischer Reizung autonomer Nerven muß man sich wohl so vorstellen, daß der Reiz an denjenigen Elementen der Darmwand angreift, die auch ohne Mitwirkung des Zentralnervensystems imstande sind, die verschiedenen Bewegungsformen auszulösen.

Die Resultate der Vagusreizung am Dickdarm weisen nicht, wie die der Reizungen sympathischer Nerven, Widersprüche auf; alle

beobachteten Bewegungsformen, die unter dem Einfluß der Vagusreizungen zustande kamen, unterstützen als einzelne Glieder eines Komplexes die Erreichung desselben Zieles: Verbesserung der Ausnützung und Transport der Ingesta zum bzw. ihre Zurückhaltung am Ort der Resorption.

Auf die Nutzanwendung dieser Beobachtungen auf die menschliche Pathologie habe ich (46) schon früher hingewiesen. Ich führte dort aus, daß wir uns die spastische Obstipation [die »Obstipation vom Ascendenstypus« Stierlin (47); die »hyperdyskinetische Obstipation« Schwarz (47)] durch Vermehrung der Vagustonus entstanden denken können. Analog den Verhältnissen beim Tier können wir annehmen, daß auch beim Menschen die Kontraktionsringe am Ende des proximalen Kolons nebst den eng mit diesen in Beziehung stehenden antiperistaltischen Wellen und die haustralen Segmentationsbewegungen, — die am Menschen zuerst von Schwarz (49) beschriebenen und von ihm sogenannten »kleinen Kolonbewegungen« — unter der Herrschaft des Vagus stehen. Durch pathologische Steigerung dieser drei Bewegungsformen des Dickdarmes infolge Vermehrung des Vagustonus sind die Bedingungen für das Zustandekommen der spastischen Obstipation gegeben. Stierlin (50) hat in neuester Zeit in einer zusammenfassenden Arbeit »Über chronische Funktionsstörungen des Dickdarmes« den von ihm (47), Schütz (51), Schwarz (48) und mir (52) früher mitgeteilten Fällen neues wertvolles Material hinzugefügt.

In oben erwähnter Arbeit wies ich (46) auf eine weitere Dickdarmstörung hin, die durch Steigerung der Vagustonus bedingt sein dürfte: die tabischen Krisen des Dickdarmes, die unter dem Bilde hochgradiger spastischer Obstipation auftreten.

Hier möchte ich noch auf zwei Krankheitsbilder zu sprechen kommen, bei denen es sich um Störung der Darmfunktionen infolge Schädigung der Darmnerven durch Intoxikationen handelt: die Bleikolik und die Obstipation bei Nikotinabusus.

Was den Sitz der Bleikolik im Darm anlangt, so finden sich in den Lehrbüchern verschiedene Annahmen vertreten. Einesteils gilt der Dünndarm als am Stärksten betroffen, von anderen werden die schmerzhaften Krämpfe in das Kolon verlegt.

Auf radiologischem Wege ist diese Frage, soviel mir bekannt ist, noch nicht beantwortet. Mir selbst ist es bisher noch nicht gelungen, den Anfall selbst am Röntgenschirm zu beobachten. Patienten, die an chronischer Bleivergiftung leiden, und wegen Bleikoliken das Krankenhaus aufsuchen, zeigten nach unseren Erfahrungen gewöhn-

lich nach Ablauf des eigentlichen Kolikanfalles Neigung zur spastischen Obstipation mit typischem Röntgenbefund. Dieser Umstand und die Ähnlichkeit des klinischen Bildes der Bleikolik mit den oben erwähnten tabischen Dickdarmkrisen im Kolon transversum scheint es mir wahrscheinlich zu machen, daß auch bei der Bleikolik vorwiegend der Dickdarm Sitz der krankhaften Zustände ist. Pathologisch-anatomisch sind Veränderungen im Meißnerschen und Auerbachschen Plexus nachgewiesen und mit den Koliken in Zusammenhang gebracht worden. Dadurch könnten wohl Erregungen dieser Nervenelemente bedingt werden, diese würden aber nicht zu tonischen Krämpfen, sondern nur zu einer Vermehrung der rhythmischen Bewegungen führen (Meyer und Gottlieb (53). Ferner hat man die Bauchganglien des Sympathicus bei Leichen von Patienten, die an Bleikolik gelitten hatten, verändert gefunden. Dasselbe haben Maier (54) und Mosse (55) auf experimentellem Wege feststellen können. Mosse hat durch subkutane Einverleibung von essigsaurem Blei bei Tieren der Bleikolik analoge Zustände hervorrufen können, und fand dann bei mikroskopischer Untersuchung der Ganglienhaufen des Bauchsympathikus starke anatomische Veränderungen, und zwar um so stärkere, je heftiger die Bleikolik aufgetreten war.

Man könnte sich vorstellen, daß durch Degeneration der sympathischen Ganglien und dadurch bedingte Unterbrechung der sympathischen Leitung zum Darm der Einfluß des Vagus auf den Darm die Oberhand gewinnt, und auf diese Weise die den tabischen Darmkrisen so ähnlichen Schmerzanfälle bei chronischer Bleivergiftung zustande kommen. Jedenfalls sind zur vollständigen Klärung dieser Fragen noch weitere Untersuchungen nötig. Besonders die Angaben über histologisch nachweisbare Veränderungen in den sympathischen Ganglien bedürfen der Nachprüfung, da jeder, der auf diesem Gebiete gearbeitet hat, weiß, wie schwer derartige histologische Bilder zu beurteilen sind.

Die Darmstörung bei Nikotinabusus, vor allem bei starken Zigarettenrauchern, besteht in mehr oder weniger starker spastischer Obstipation.

Langley hat bekanntlich nachgewiesen, daß bei lokaler oder intravenöser Applikation von Nikotin eine Lähmung der sympathischen Ganglien eintritt. Nach wirksamer Vergiftung wird die Reizung sympathischer Fasern zentral vom Ganglion unwirksam. Es läge nahe, auch hier wieder die Entstehung der spastischen Obstipation durch Überwiegen des Vagustonus nach Ausfall des sympathischen Tonus zu erklären. Diese Annahme ist zwar nicht

ganz von der Hand zu weisen, da durch eine lange dauernde Schädigung der Ganglien durch die allerdings minimalen Nikotindosen, die beim Rauchen dem Körper zugeführt werden, schließlich eine wenigstens partielle Degeneration der Ganglien wohl denkbar ist. Bayliss und Starling haben nun aber nachgewiesen, daß Nikotin in den Dosen, in denen es die Sympathikusganglien lähmt, auch die Wirkung des Vagusreizes auf den Darm unterdrückt. Andererseits wissen wir durch die Untersuchungen von Magnus (37) am isolierten Darmstück, daß Nikotin auch eine erregende Wirkung auf die Darmwandung ausübt, die darin besteht, daß nach kurzer initialer Hemmung eine Vermehrung der rhythmischen Bewegungen des Darmes oder eine Zunahme des Tonus stattfindet.

Aus der stuhlbefördernden Wirkung der Morgenzigarre ist der Einfluß kleinster Mengen von Nikotin auf den menschlichen Dickdarm ersichtlich. Man dürfte wohl der Wahrheit am nächsten kommen, wenn man die spastische Obstipation der starken Raucher aus der häufigen, oft den ganzen Tag andauernden Reizung der nervösen Darmwandelemente durch Nikotin zu erklären versucht. Durch Reizung dieser Elemente müßte also am menschlichen Dickdarm Vermehrung der haustralen Bewegungen (der Schwarzschen kleinen Kolonbewegungen) und der Antiperistaltik einerseits und, entsprechend der Tonussteigerung, Verengerung der Kontraktionsringe andererseits eintreten, und dadurch wären die Bedingungen zum Entstehen der spastischen Obstipation gegeben. Die schon erwähnte günstige Wirkung seltener minimaler Nikotinzufuhr auf die Defäkation beim Menschen läßt sich dadurch allerdings ohne weiteres nicht erklären. Zu dieser Frage sowie zur Illustration des oben Gesagten möchte ich hier über eine Reihe von Nikotinversuchen an der Katze berichten.

## Die Wirkung des Nikotins auf den Dickdarm.

Die Katzen waren zu diesen Versuchen ebenso vorbereitet, wie zu den übrigen Untersuchungen.

### I. Protokoll Nr. 34.

Der Dickdarm ist vor der Vergiftung fast vollständig ruhig. Es ist am proximalen Kolon keine Antiperistaltik sichtbar, nur hier und da machen sich kurz vorübergehende negative Tonusschwankungen bemerkbar (Fig. 21).

Intravenöse Injektion von 1 mg Nikotin (1 % Lösung der Base) hat zunächst, abgesehen von einer ganz geringen und schnell vorübergehenden negativen und daran anschließenden längeren positiven Tonusschwankung

keinen wesentlichen Einfluß auf den Dickdarm. Die Dünndarmbewegungen sind kurz darauf wenig vermehrt, der Blutdruck steigt vorübergehend (Fig. 22).

Etwa 1/2 Minute nach der Injektion beginnen noch in Fig. 22 sichtbar (Hebelregistrierung) zunächst seichte antiperistaltische Wellen, die in kurzer Zeit sehr schön ausgeprägt sind, und von da an bis zum Ende der Untersuchung unvermindert und besser wie im ganzen Versuch bestehen bleiben (Fig. 23, S. 48).

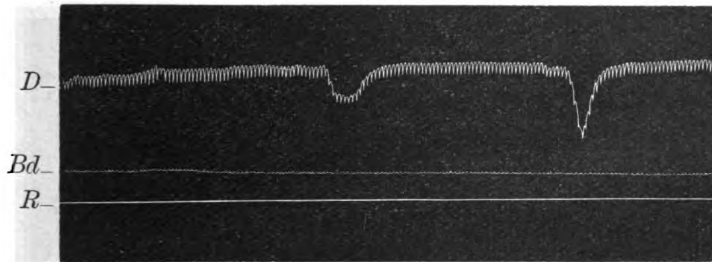



Fig. 21. 1/2. Hebelregistrierung. Die kleinen regelmäßigen Zacken der Darmkurve nach abwärts sind durch Mitbewegungen des Darmes bei der Atmung bedingt.

Außer diesen antiperistaltischen Wellen sind auf der Kurve noch unregelmäßige Tonusschwankungen zu erkennen. Die Nikotininjektion hatte nur auf das proximale Kolon einen Einfluß. Das distale Kolon verhielt sich nach wie vor der Vergiftung vollständig ruhig.

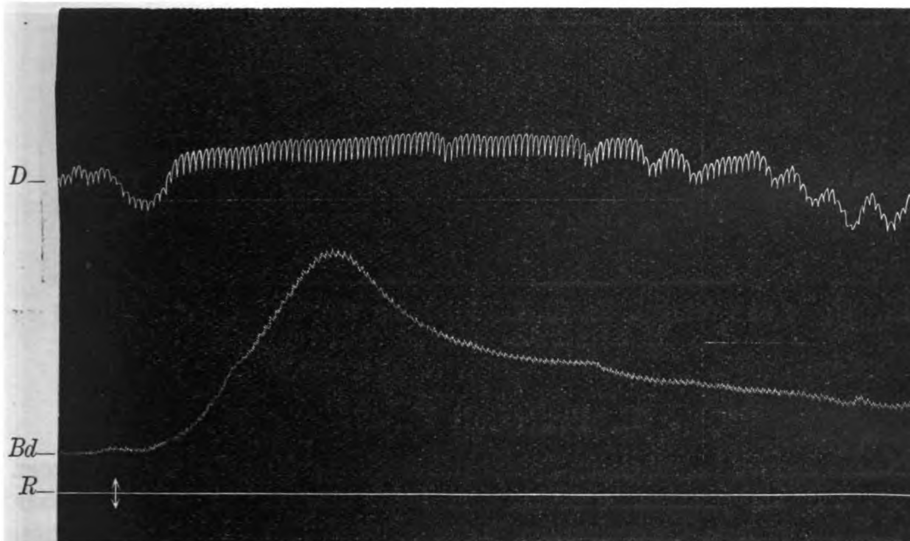



Fig. 22. 3/4. Injektion durch Pfeil markiert. Hebelregistrierung.

Eine Verbesserung der Antiperistaltik war in der großen Mehrzahl der Fälle nach der Injektion zu erkennen. Wurde die Injektion wiederholt, so trat regelmäßig im Anschluß an die spätere Injektion eine schnell

vorübergehende Hemmung der Antiperistaltik mit gleichzeitiger geringer Tonuszunahme auf. (Siehe Fig. 24.)

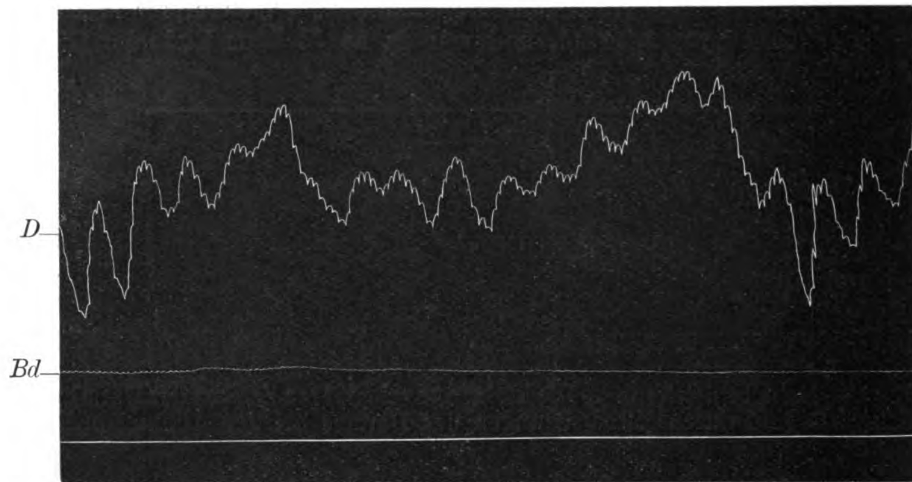



Fig. 23. 3/4.

Bei stärkeren Dosen (5 mg) kam diese letztgenannte Tonuszunahme noch viel deutlicher zum Ausdruck, wie aus folgenden Protokollen ersichtlich.

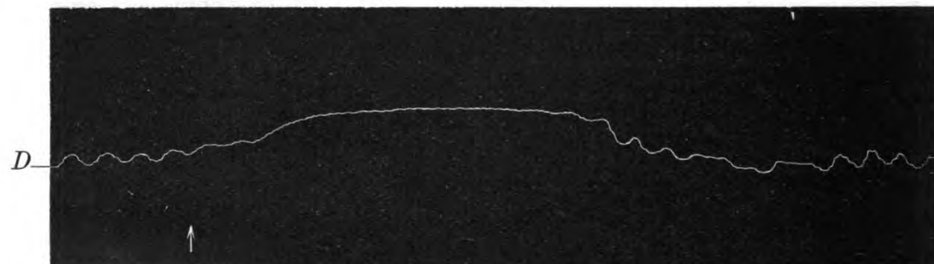



Fig. 24. 3/4. Aus Protokoll Nr. 40, 4. Injektion durch Pfeil markiert, 2,5 mg Nikotin intravenös. Hebelregistrierung.

### II. Protokoll Nr. 47.

Nach einer vorhergehenden Splanchnikusreizung Dünndarm gut bewegt. Längere Zeit am proximalen Kolon fast keine Antiperistaltik bemerkbar. Hier und da geringe unregelmäßige Tonusschwankung. Dann intravenöse Injektion von 5 mg Nikotin. Zunächst vorübergehende Senkung der Kurve, die durch passive Dilatation der registrierten Darmstelle infolge starker Kontraktion eines weiter analwärts gelegenen Abschnittes des proximalen Kolons bedingt ist.

Dann steiler Anstieg, da sich das proximale Kolon in seiner ganzen Ausdehnung maximal kontrahiert (Fig. 25).

Kurz darnach eine, wenn auch geringe Kontraktion des distalen Kolons. Gegen Ende der Kurve Beginn sehr kräftiger Antiperistaltik zu erkennen.

Sofort nach der Injektion Vermehrung der Dünndarmbewegungen. Gleichzeitig mit der Kontraktion des ganzen proximalen Kolons Stillstand des Dünndarmes.

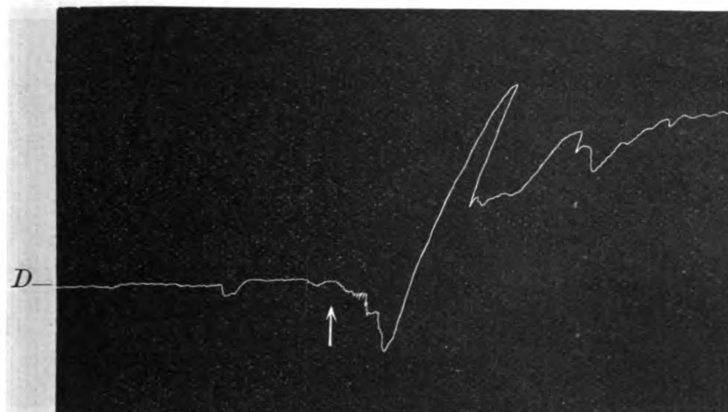



Fig. 25. 1/2. An der durch Pfeil markierten Stelle 5 mg Nikotin intravenös injiziert. Hebelregistrierung.

Fig. 26 zeigt die Antiperistaltik einige Zeit nach der Injektion. Die rückläufigen Wellen sind im Anschluß an die Injektion bis zum Ende des Versuches besser zu sehen, als in der ganzen Zeit vor der Vergiftung.

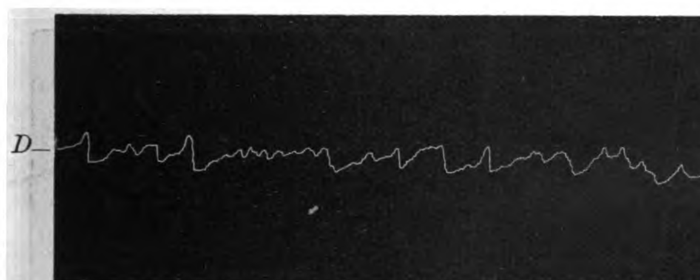



Fig. 26. 1/2. Antiperistaltik einige Zeit nach Nikotin-Injektion. Hebelregistrierung.

### III. Protokoll Nr. 53.

Mit einer größeren Pause zweimalige Injektion von 5 mg Nikotin intravenös. Registrierung mit der Ballonmethode. Fig. 27 zeigt den Erfolg der ersten, Fig. 28 (S. 50) den der zweiten Injektion.

Die Nikotinwirkung auf den Dickdarm der Katze hat, wie aus weiter unten mitgeteilten Protokollen hervorgeht, eine gewisse Ähnlichkeit mit dem Effekt der Reizung der Nervi pelvici, wenigstens was das proximale Kolon betrifft. Ich stellte deshalb auch einen Nikotinversuch am isolierten Darm an, um die allerdings von vornherein unwahrscheinliche Annahme auszuschließen, daß es sich bei

der Nikotinwirkung auf den Dickdarm nicht um eine Reizung der Darmwandplexus, sondern um Erregung im Nervus pelvicus handle.

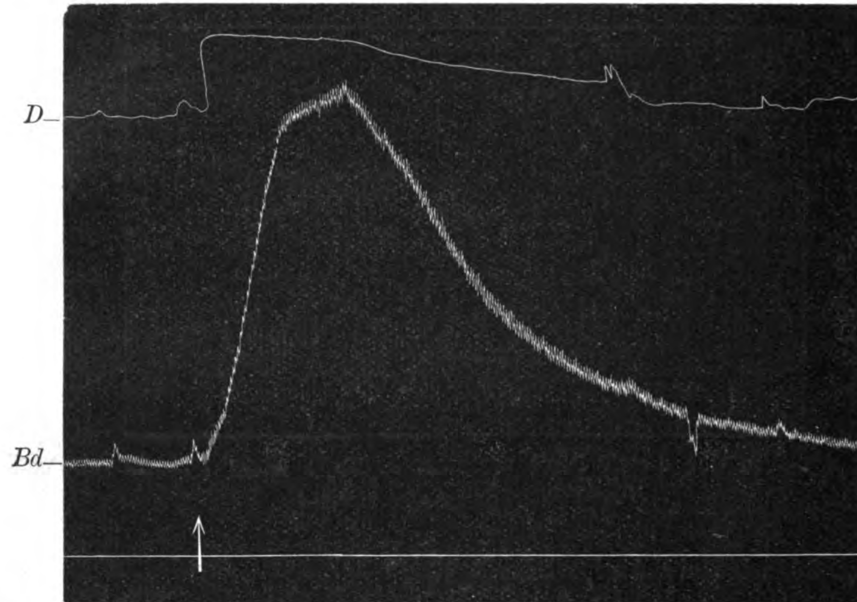



Fig. 27. $^2/_3$. Der Pfeil markiert den Zeitpunkt der Nikotin-Injektion. Ballonregistrierung.

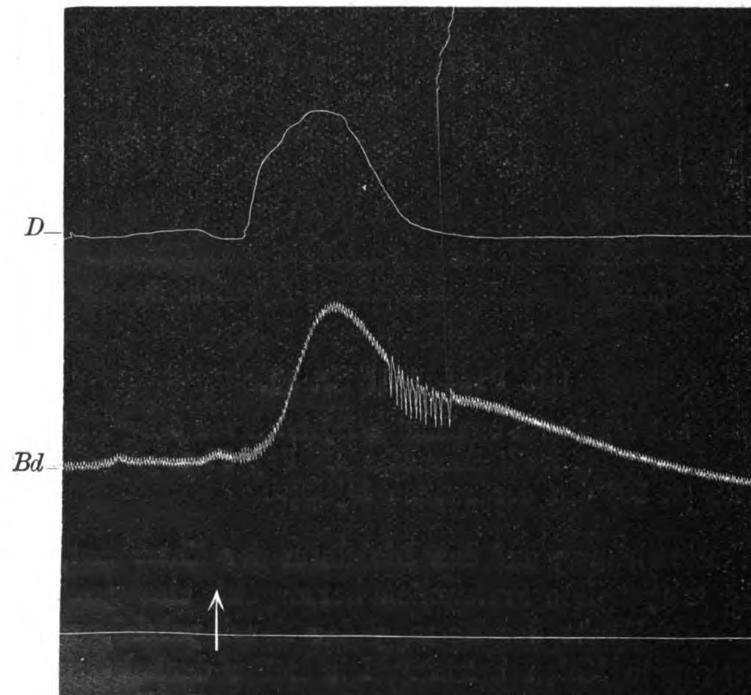



Fig. 28. $^3/_4$. Injektion durch Pfeil markiert. Ballonregistrierung. Eine Wirkung der Injektion auf das distale Kolon war nicht zu erkennen.

IV. Protokoll Nr. 44.

Der ganze Dickdarm in Verbindung mit einem kleinen Stück Ileum von einer Katze, die bei Zerstörung des Rückenmarkes gestorben war, sofort nach dem Tode herausgeschnitten. Mesokolon dabei möglichst nahe am Darme durchtrennt. Das Präparat in eine bereitstehende Schale mit 400 ccm körperwarmen Katzenringer (Natriumbikarbonat 0,03 %, Chlorkalcium 0,024 %, Chlorkalium 0,042 %, Kochsalz 0,9 % — Magnus), durch welchen ein Sauerstoffstrom hindurchgeleitet wird, verbracht.

Das proximale Kolon zeigt mäßige antiperistaltische Wellen, an seinem Ende einen wenig ausgeprägten Kontraktionsring. Das distale Kolon ist schlaff und ruhig, enthält wenig festen Kot. Vorwiegend die Längsmuskulatur der Ileumschlinge führt lebhafte Bewegungen aus.

Nach Betrachtung von 10 Minuten wird 1 ccm einer 0,1 %igen Nikotinlösung in das Ringerbad eingespritzt.

Kurz darauf für einige Sekunden Stillstand des ganzen Präparates, dann aber vermehrte Tätigkeit. Das proximale Kolon kontrahiert sich mit Ausnahme des Coecums und der Einmündungsstelle des Ileums maximal und entleert dadurch seinen Inhalt in das distale Kolon, aus dem durch diese vis a tergo zwei harte Kotballen austreten, dann wieder geringe Erweiterung des proximalen Kolons und sehr tiefe antiperistaltische Wellen. Das distale Kolon bleibt unverändert. Bewegungen der anhängenden Ileumschlinge vermehrt.

Eine weitere Dosis von Nikotin (2 ccm der 0,1 %igen Lösung) macht keine Veränderung mehr.

Eine halbe Stunde nach der ersten Vergiftung allmählich Nachlassen der Antiperistaltik, Dünndarm noch lebhaft bewegt. 40 Minuten nach der ersten Vergiftung keine Antiperistaltik mehr. Dickdarm im ganzen verkürzt und vollständig bewegungslos.

Der Vorgang bei der Einwirkung des Nikotins auf den isolierten Darm gleicht also vollständig dem durch intravenöse Injektionen hervorgerufenen. Das Ausbleiben der Wirkung der zweiten Nikotingabe dürfte wohl durch stärkere Schädigung des Nervenplexus beim Mangel der Durchblutung zu erklären sein.

Mit diesen Nikotinversuchen ist auch für den Dickdarm festgestellt, was Magnus, wie oben erwähnt, schon am Dünndarm fand, nämlich Vermehrung des Tonus und der rhythmischen Bewegungen. Sie ergeben ferner die interessante Tatsache, daß sich die funktionelle Verschiedenheit der beiden Kolonabschnitte auch in ihrer Reaktion auf das Nikotin äußert. Nur bei einer von 18 Katzen war nach Nikotin eine geringe Kontraktur des distalen Kolons nachweisbar (siehe *II*), die auch durch zunehmende Füllung infolge Entleerung des proximalen Kolons ausgelöst sein kann. In allen übrigen Versuchen konnte eine Veränderung des distalen Kolons nicht beobachtet werden.

Der Grund dieser funktionellen Verschiedenheit ist freilich bis jetzt nicht festzustellen. Durch die grundlegenden histologischen Untersuchungen von L. R. Müller sind allerdings Verschiedenheiten des Auerbachschen Plexus in den einzelnen Darmabschnitten nachgewiesen. Ferner unterscheidet dieser Autor im Dünndarm, Wurmfortsatz, Dickdarm und Rektum zweierlei verschiedene Typen von Ganglienzellen des Auerbachschen Plexus nebeneinander und zwar »solche, die frei in der von der Muskulatur ausgesparten Lichtung gelegen sind, und solche, die der Muskulatur direkt anliegen und an diese Fortsätze abgeben«. Inwiefern diese Unterschiede als die Ursache verschiedener Funktionen anzusehen sind, bleibt jedoch noch unentschieden.

Was die stuhlbefördernde Wirkung kleiner Nikotinmengen beim Menschen unter günstigen Bedingungen d. h. zu einer Zeit, zu welcher infolge der Gewöhnung der Darm zur Defäkation bereits gewissermaßen vorbereitet ist — anlangt, so möchte ich noch folgendes erwähnen. Bei der Katze, bei der ja fast der ganze Dickdarm bei der Defäkation in Funktion tritt, gleicht die erste Phase der Nikotinwirkung, die maximale Kontraktion des proximalen Kolons, der ersten Phase der Defäkation. Vielleicht haben wir uns beim Menschen, mutatis mutandis, unter den genannten Bedingungen die Auslösung der Defäkation durch Nikotinzufuhr analog vorzustellen.

## Der Einfluß elektrischer Reizung der Nervi pelvici oder erigentes auf die Dickdarmbewegungen.

Die Kenntnis der Wirkungsweise dieser Nerven auf die Darmbewegungen verdanken wir neben Nasse (56), Fellner (27), Courtade und Guyon (25, 26), v. Frankl-Hochwart und Fröhlich (57) u. a. vor allem den englischen Forschern Langley und Anderson (12), Bayliss und Starling (22) und Elliott und Barcley-Smith (3). Wir wissen durch diese Arbeiten, daß bei elektrischer Reizung der Nervi pelvici Bewegungsvorgänge am Ende des Darmkanals ausgelöst werden können. Elliott und Barcley-Smith haben an verschiedenen Tierarten (Hund, Katze, Kaninchen, Meerschweinchen, Igel und Frettchen) gezeigt, daß das Wirkungsgebiet der Beckennerven ziemlich scharf begrenzt ist. Und zwar dürfte der Darmabschnitt, der unter ihrem Einfluß steht, derselbe sein, der bei der Defäkation in Funktion tritt. Elliott und Barcley-Smith schreiben über die Wirkung der Beckennerven bei der Katze: »1. The sacral nerves do not affect the caecum, and in general cause no

change in the proximal region of antiperistalsis, except that they increase the power of that movement.

2. Their stimulation produces rapid shortening of the distal half of the colon, followed much later by a contraction of the circular coat wich originates at the lower limit of the area of antiperistalsis and spreading downward empties the area concerned.«

Diese Angaben konnte ich nicht vollkommen bestätigen, ich stellte nur Versuche an der Katze an und fand keine Vermehrung der Antiperistaltik. Ferner spielte sich der sub. 2 geschilderte Vorgang in umgekehrter Reihenfolge ab, und die Kontraktion der Ringmuskulatur reichte hinauf bis kurz unterhalb der Einmündung des Ileums, betraf also auch die Region der Antiperistaltik zum größten Teil. Der Vorgang war in meinen Versuchen folgender.

I. Protokoll Nr. 53.

Vorbereitung wie üblich. Präparation des linken Splanchnicus und beider Nervi pelcivi. Ballonregistrierung. Der Ballon füllt einen großen

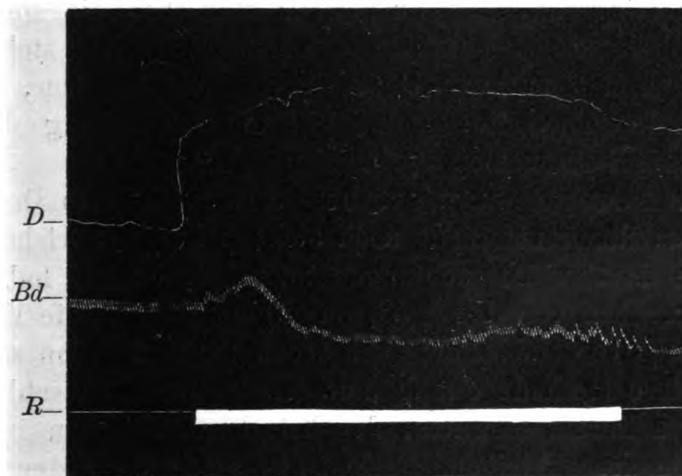


Fig. 29. ³/₄. Pelvicus-Reizung. Ballonregistrierung.

Teil des proximalen Kolons aus. Nach einer Reizung des Splanchnicus, die keinen sehr ausgesprochenen Effekt hatte, Reizung beider Pelvici. Sofort (siehe Fig. 29) heftige Kontraktion des ganzen proximalen Kolons mit Ausnahme des Coecums und der Eintrittsstelle des Ileums. Die Kontraktion ist so hochgradig, daß der kontrahierte Darm ganz blaß aussieht und sich hart anfühlt. Antiperistaltik ist noch zu erkennen, die Wellen sind aber infolge der festen Kontraktion nur sehr schwach. Noch während die Kontraktion besteht, fängt sekundär das distale Kolon, dessen Füllung durch die Entleerung des proximalen Kolons stark zugenommen hat, an sich zu verkürzen und verschwindet dabei zum großen Teil im Becken, indem es das proximale Kolon nach abwärts zieht. Eine nennenswerte

Kontraktion der Ringmuskulatur des distalen Kolons ist nicht zu beobachten. (Austritt von Kot aus dem After findet nicht statt, wohl infolge mangelnder Bauchpresse und sehr harter Konsistenz des Kotes.) Nach Unterbrechung der Reizung stellen sich allmählich die Verhältnisse, wie sie vor der Reizung bestanden hatten, wieder ein. Daraufolgende Nikotininjektion (5 mg) hat den oben geschilderten Erfolg. Einige Zeit darnach vorgenommene Wiederholung der Pelvicusreizung hat keinen Effekt mehr.

Ganz analog verhielten sich die übrigen Versuche. Die Reihenfolge der Erscheinungen war immer dieselbe. Reizung eines Nervus pelvicus allein hatte eine geringere oder gar keine Wirkung. Wie schon Bayliss, Starling, Elliott und Barcley-Smith beobachtet haben, trat auch bei meinen Versuchen nach mehrmaligem Reizen infolge Ermüdung Unwirksamkeit ein. Ich möchte deshalb die oben erwähnte Unerregbarkeit nach Nikotin nicht ohne weiteres auf dieses beziehen. Nach den Befunden von Elliott und Barcley-Smith bei sechs verschiedenen Tierarten, bei welchen der Nervus pelvicus als Defäkationsnerv aufzufassen ist, dürften wir wohl mit der Annahme nicht fehlgehen, daß auch beim Menschen die Defäkation unter dem Einflusse des sakralen autonomen Systems steht. Wie verhält es sich nun mit der Defäkation beim Menschen, die uns ihrerseits wieder einen Rückschluß auf die Ausbreitung des Einflusses des sakral-autonomen Systems erlaubt?

Über die Bewegungsvorgänge bei der menschlichen Defäkation sind wir trotz Röntgenmethode noch nicht sicher unterrichtet. Die Autoren, die darüber Beobachtungen mitgeteilt haben, haben sich nach dem Vorgehen von Hertz(58) darauf beschränkt, die Versuchspersonen direkt vor und sofort nach beendeter Defäkation zu durchleuchten. Diese Methode erlaubt nur dann einen Rückschluß über die Größe des Darmabschnittes, der bei der Defäkation in Aktion trat, wenn die zurückbleibenden Kontrastmassen nach der Defäkation an gleicher Stelle gefunden werden, wie vor derselben. Nicht selten sehen wir jedoch nach der Defäkation Kolonbilder, die darauf schließen lassen, daß im Anschluß an den eigentlichen Defäkationsakt Darminhaltsverschiebungen stattgefunden haben, die eine Wiederfüllung der soeben entleerten Partien zur Folge hatten.

Ich habe mich bemüht, in einigen Fällen den Vorgang selbst am Schirm zu beobachten, und wählte dazu Patienten, die angaben, täglich zur selben Zeit einen reichlichen Stuhlgang zu haben. Wie leicht verständlich, ist aber in Gegenwart des Untersuchers der sonst normale Stuhlgang wohl stets psychisch gehemmt und dadurch verändert. Die Versuchspersonen saßen dabei mit dem Gesicht gegen

die Röntgenröhre in leicht gebeugter, möglichst normaler Stellung auf einem Nachtstuhl ohne Rückenlehne. Der Fluoreszenzschirm lag dem Rücken des Patienten an. Ich konnte bei diesen Untersuchungen nur die Entleerung der Ampulle beobachten, die meist unter starker Mithilfe der Bauchpresse durchgeführt wurde. Der normale Stuhldrang, den die Patienten vorher angegeben hatten, verschwand stets im Moment des Beginnes der Untersuchung, und mußte durch willkürliches Pressen ersetzt werden. Das Wenige, was bei diesen erzwungenen Defäkationen zu sehen war, bestand darin, daß der vorher unregelmäßig kugelige Schatten der Ampulle kleiner und kleiner wurde und endlich ganz verschwand. Am übrigen Kolon war außer dem Tiefertreten des ganzen Schattens beim Pressen keine andere Ortsveränderung zu sehen. Wir müssen uns also vorläufig noch an das halten, was uns die Schirmbilder oder Aufnahmen des Dickdarmes vor und nach der Defäkation zeigen.

Diese können nun, selbst Verweilen der zurückbleibenden Kontrastmassen am gleichen Orte vorausgesetzt, sehr verschieden sein.

Wohl in der Mehrzahl der Fälle, in denen diese Bedingung erfüllt ist, reißt die Kotsäule bei der Defäkation am Ende des Kolon descendens ab. Weniger häufig sieht man noch erhebliche Reste im S-romanum, oder der Darm ist leer bis hinauf zur linken Flexur. In seltenen Fällen wird auch das Kolon transversum bis zu der Stelle mit entleert, die ich als das Ende des proximalen Kolons bezeichnet habe, also etwa bis zur Nabelgegend. Bei so ausgiebigen Entleerungen oder gar bei solchen, bei welchen nach der Defäkation nur noch ein kleiner Rest im Coecum oder Colon ascendens nachweisbar ist, muß man aber annehmen, daß entweder abnorme Steigerung der Darmbewegungen zugrunde liegt, wie das Meyer-Betz und Gebhardt (59) unter dem Einfluß von Abführmitteln beobachtet haben, oder aber, daß in einer Sitzung zwei Defäkationen hintereinander stattgefunden haben. Dies wäre so zu denken, daß durch den Reiz der ersten Defäkation eine nachfolgende große Bewegung ausgelöst worden ist, durch die die Kotmassen so weit nach abwärts befördert wurden, daß der Stuhldrang zum zweiten Male sich einstellt und so fast der ganze Dickdarm in kurzer Zeit entleert werden kann. Aus den Befunden vor und nach der Defäkation ist also noch nicht definitiv zu entscheiden, wie weit hinauf beim Menschen der Einfluß des sacralen-autonomen Systems anzunehmen ist. Es steht fest, daß die Größe des bei einer normalen Defäkation entleerten Darmabschnittes in ziemlich weiten Grenzen schwanken kann. Das legt die Annahme nahe, daß Konsistenz und Quantität

der Füllung des distalen Kolons durch Vermittlung sensibler Bahnen verschieden große Bezirke im Sakralmark erregen, von denen aus dann die entsprechende Zahl zentrifugaler Fasern die Erregung zum Darm leiten. Dafür spricht auch wieder ein Befund, den Elliott und Barcley-Smith am Meerschweinchen erhoben haben. Bei diesem Tiere steht das distale Kolon unter dem Einfluß des ersten bis dritten Sakralnerven. Reizung des dritten Sakralnerven bewirkt Entleerung der letzten 7 cm des Darmrohres und bei Reizung des zweiten und ersten Sacralnerven erstreckt sich die Wirkung von da ab hinauf bis zum Anfang des distalen Kolons. Also: je ausgedehnter der vom Rückenmark empfangene sensible Reiz, desto größer die Zahl der erregten zentrifugalen Fasern und desto ausgiebiger die Defäkation.

In der vorliegenden Arbeit sind die Ergebnisse einer großen Reihe von Versuchen zusammengestellt, die zum großen Teil im Physiologischen Laboratorium des University College zu London, zum andern Teil im Laboratorium der II. med. Klinik zu München und im Pharmakologischen Institut zu Leipzig ausgeführt wurden.

Ich möchte bei dieser Gelegenheit vor allem Herrn Professor Bayliss-London für die liebenswürdige Aufnahme in seinem Laboratorium und für das große Entgegenkommen bei der Ausführung meiner Untersuchungen meinen verbindlichsten Dank aussprechen.

München, 20. Januar 1913.

---

## Literatur.

1. Jakobj, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1890/91.
2. Cannon, The mechanical factors of Digestion. E. Arnold, London.
3. Elliott und Barcley-Smith, Journ. of Phys. Vol. 31, 1904.
4. Magnus, Handb. d. phys. Methodik v. R. Tigerstedt.
5. Cannon, Americ. journ. of physiol. Vol. 30, 1912.
6. Magnus, Pflügers Arch. Bd. 102 S. 123 u. 349, Bd. 103 S. 515 u. 525, Bd. 108 S. 1; Ergebnisse d. Phys. Asher Spiro Bd. 7, 1908.
7. L. R. Müller, D. A. f. klin. Med. Bd. 105, 1911.
8. Langley, Ergebnisse d. Phys. Asher Spiro 2. Jahrg., II. Abt., 1903.
9. Starling, Ibidem 1. Jahrg., II. Abt., 1902.
10. Bechterew und Mislawski, Arch. f. Phys. Du Bois Reymond Jahrg. 1899, Suppl.
11. Bunch, Journ. of Phys. Vol. 22, 1897/98.
12. Langley und Anderson, Ibidem Vol. 18, 19 u. 20, 1896.
13. Goltz und Ewald, Pflügers Arch. Bd. 63, 1896.
14. Bayliss und Starling, Journ. of Phys. Vol. 24, 1899 u. Vol. 26, 1901.
15. Cl. Bernard, Leçons sur les effets des substances toxiques et medicamenteuses. XXV. Leçons p. 369.

16. v. Bezold, Untersuchungen über die Innervation des Herzens. 1863, II, 281.
17. Rudolf Boehm, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. IV, p. 351, 1875.
18. Haffter, Z. f. rat. Med. Neue Folge 4, 1854.
19. Pflüger, Über das Hemmungsnervensystem. Berlin 1857.
20. Pal, Arch. f. Verdauungskrankh. Bd. V, 1899.
21. Exner, Pflügers Arch. Bd. 34, 1884.
22. Bayliss und Starling, Journ. of Phys. Vol. 26, 1901.
23. Legros und Onimus, Journ. de l'anatomie et de la Physiologie (Robin) 6. Jahrg. 1869, p. 413.
24. Ehrmann, Wiener med. Jahrbücher 1885, S. 111.
25. Courtade und Guyon, Compt. rend. de la Société de biologie 1896, Tom. 3, 1017.
26. Courtade und Guyon, Ibidem 1897, Tom. 4, 745.
27. Fellner, Wiener med. Jahrbücher 1883, S. 571.
28. Kölliker, Virchows Arch. Bd. X, 1857.
29. Tillie, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 27, 1890.
30. Bidder, Arch. f. Anatom. u. Physiologie 1865.
31. Vulpian, Leçons sur les act. physiol. des substances toxiques.
32. Karplus und Kreidl, Pflügers Archiv Bd. 129, 1909; Bd. 135, 1910 und Bd. 143, 1911.
33. Aschner, Wiener klin. Wochenschrift 25, 1912 S. 1042.
34. Hans H. Meyer, Med. Klinik 8. Jahrg. 1912.
35. Hotz, Mitteil. a. d. Grenzgebieten der Med. und Chirurgie Bd. XX, 1909.
36. Bayliss und Starling, Journ. of Phys. 23. Proceedings.
37. Magnus, Pflügers Arch. Bd. 108, 1905.
38. Biedl, Ibidem Bd. 67, 1897.
39. Dreyer, Americ. Journ. of Physiol. Vol. 2, 1899.
40. Watermann und Smit, Pflügers Arch. Bd. 124, 1908.
41. Asher, Zeitschr. f. Biologie Bd. 58, Neue Folge 40.
42. Elliott, Journ. of Physiol. Vol. 44, 1912.
43. Bayer und Peter, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 64, 1911.
44. Melzer und Auer, Proc. Soc. Exp. Biol. New York 1907.
45. Klee, Pflügers Arch. 1912, Bd. 145 und Kongreß f. inn. Med. Wiesbaden 1912.
46. G. Boehm, Münch. med. Wochenschrift 1912.
47. Stierlin, M. med. Woch. 1911, Nr. 36.
48. Schwarz, Verh. d. dtsch. Kongr. f. inn. Med. 29, 1912, S. 142. — M. med. Woch. Nr. 59, 1912, S. 2153.
49. Schwarz, M. med. Woch. Nr. 58, 1911, S. 1489.
50. Stierlin, Ergeb. d. inn. Med. u. Kinderhk. Bd. 10, 1913, S. 383.
51. Schütz, Berl. klin. Woch. 1910, Nr. 37.
52. G. Boehm, D. A. f. kl. Med. Bd. 102, 1911, S. 431.
53. Meyer und Gottlieb, Exp. Pharmakologie. Urban & Schwarzenberg, 1911.
54. Rudolf Maier, Virchows Archiv Bd. 90, 1882, S. 455.
55. Mosse, Zentralbl. f. inn. Med. 1902, S. 281.
56. Nasse, Beiträge z. Physiologie der Darmbewegungen 1866.
57. v. Frankl-Hochwart und Fröhlich, Pflügers Arch. Bd. 81, 1900.
58. Hertz, Constip. and allied intest. disorders 1909.
59. Meyer-Betz und Gebhardt, Münch. med. Wochenschrift 1912.

II.

Aus der medizinischen Klinik zu Heidelberg.

## 14. Über die Beziehungen der Nebennieren zu Blutzucker und Wärmeregulation.

Von

**Hermann Freund** und **Fritz Marchand**,
Assistenten der Klinik.

Die vollständige Entfernung der Nebennieren muß als ein mit Sicherheit zum Tode führender Eingriff angesehen werden. Auf welchen funktionellen Eigenschaften aber die Lebenswichtigkeit dieser Organe beruht und wie sich Rinde und Mark daran beteiligen, ist noch nicht entschieden. Seit der Entdeckung des Adrenalins ist die verbreitetste Auffassung wohl die, daß der der Nebennieren beraubte Organismus an Adrenalinmangel zugrunde geht. Die Hauptstütze hierfür brachte das Experiment von Strehl und Weiß[1]), welche nach Abklemmung der Nebennierenvene Blutdrucksenkung beobachten konnten. Aber diese Senkung des arteriellen Druckes ist keine dauernde. Lewandowsky[2]) fand eine halbe Stunde nach Exstirpation der Nebennieren den Druck wieder auf normaler Höhe. Auch Huskins und Mc. Clure[3]) fanden keine länger dauernde Einwirkung auf den Blutdruck. Man hat mit Recht eingewendet, und Biedl[4]) hebt das besonders hervor, daß die Blutdrucksenkung durch den ganzen operativen Eingriff erklärbar und wahrscheinlich nichts für den Nebennierenverlust Charakteristisches sei.

Seit der Entdeckung der glykosurischen Wirkung des Adrenalins wurde andererseits die Aufmerksamkeit auf die Störung des Kohlehydratstoffwechsels gelenkt. Denn nachdem Schur und Wiesel[5])

1) Strehl und Weiß, Pflügers Archiv 86. 1901, S. 107.

2) Lewandowsky, Zeitschrift für klin. Medizin 37. 1899, S. 355.

3) R. G. Huskins und C. W. Mc Clure, Americ. journ. of physiol. 30. 1912, S. 192—195.

4) Biedl, Innere Sekretion, 2. Aufl. I. 1913, S. 372.

5) Schur und Wiesel, Wiener klin. Wochenschr. 1907, S. 690 und 1202.

die Hypothese aufgestellt hatten, daß das Adrenalin nötig sei, die Kohlehydrate zu mobilisieren, glaubte man in dieser Funktion eine weitere lebenswichtige Eigenschaft der Nebennieren zu sehen. Dieser Annahme folgend, wurde vielfach aus der Menge des im Blute kreisenden Zuckers auf die Menge des sezernierten Adrenalins geschlossen, also Steigerung des Blutzuckers auf stärkere Adrenalinämie, Senkung des Blutzuckers auf verminderte Adrenalinproduktion bezogen. Bei fehlenden Nebennieren war eine schwere Störung der Zuckermobilisierung zu erwarten.

Von verschiedenen Seiten, zuerst von Bierry und Malloisel[1]), später von Porges[2]), wurde Hypoglykämie nach Entfernung der Nebennieren gefunden. Unter den von Porges veröffentlichten Zahlen finden sich allerdings einige, die noch im Bereich der Norm liegen oder nur in geringem Grade herabgesetzt sind. Von sechs Hunden, denen die Nebennieren entfernt waren, hatten drei ausgesprochene Hypoglykämie. Nach den von Frank und Isaak[3]) an Kaninchen ausgeführten Versuchen ist der Blutzucker zuweilen herabgesetzt; in einigen Fällen fanden sie aber normale oder sogar abnorm hohe Werte und zweifelten deswegen an der Bedeutung der Nebennieren für die Regulierung des Blutzuckergehaltes. Also die experimentellen Untersuchungen haben in diesem Punkte bisher noch nicht zu einem sicheren Ergebnis geführt. Die spärlichen Untersuchungen des Blutzuckers bei Morbus Addisoni ergaben teils niedrige, teils im Bereich des Normalen liegende Zahlen, so daß sich daraus keine sicheren Schlüsse ziehen lassen (Porges[4]), Bernstein[5])). Daß die Verhältnisse nicht einfach zu beurteilen sind, geht daraus hervor, daß Pollak[6]) bei Hungertieren eine Glykogenbildung in der Leber unter dem Einfluß von Adrenalin gefunden hat und daß ferner Schwarz[7]), Kahn und Starkenstein[8]) und Porges[9]) bei nebennierenlosen Ratten und Hunden z. T. trotz bestehender Hypoglykämie eine starke Verminderung des Leberglykogens feststellen konnten.

Das Verhalten der Körpertemperatur bzw. das Wärmeregulations-

1) Bierry und Malloisel, Comptes rend. soc. biol. 65. 1908.

2) O. Porges, Zeitschrift für klin. Medizin. 69. 1910, S. 341.

3) Frank und Isaak, Zeitschrift für experimentelle Pathologie und Therapie. VII. S. 326.

4) Porges a. a. O.

5) Bernstein, Berliner klin. Wochenschrift. 1911, Nr. 40, S. 1794.

6) Pollak, Archiv für experim. Pathologie u. Pharmakol. 61. 1909, S. 140.

7) O. Schwarz, Wiener klin. Wochenschrift. Nr. 51. 1909.

8) Kahn und Starkenstein, Pflügers Archiv. Bd. 139. 1911, S. 181.

9) Porges, Zeitschrift für klin. Medizin. Bd. 70. 1910, S. 243.

vermögen nach Entfernung der Nebennieren hat bisher noch wenig Beachtung gefunden. Hultgreen und Andersson[1]) scheinen zuerst Temperatursturz nach Exstirpation der Nebennieren beobachtet zu haben. Biedl[2]) beschreibt ebenfalls eine starke Temperatursenkung, die unabhängig von der im Anschluß an die Operation beobachteten Abkühlung auftritt. Auch im Addison-Koma soll die Körpertemperatur zuweilen auf subnormale Werte sinken[3]). Neuerdings haben ferner Gautrelet und Thomas[4]) in einer kurzen Mitteilung darauf hingewiesen, daß während dieser Temperatursenkung, die sie gleichfalls beobachteten, eine gewisse Abhängigkeit der Körpertemperatur von der Außentemperatur besteht. Es fehlen nach diesen Autoren Anzeichen einer Gegenregulation gegen Überhitzen (Polypnöe, Vasodilatation). Da aber die Körpertemperatur auch bei hoher Umgebungstemperatur noch unter der Norm blieb, so ist dabei eine Gegenregulation auch nicht zu erwarten. Die eine von ihnen publizierte Beobachtung bezieht sich auf ein Tier, das $3^1/_2$ Stunden nach der Operation zugrunde ging. Diese wenigen Untersuchungen weisen also übereinstimmend darauf hin, daß das nebennierenlose Tier in seinem Wärmeregulationsvermögen gestört ist.

Unsere Absicht war es, diese Störung der Wärmeregulation genauer zu untersuchen. Gleichzeitig richteten wir unsere Aufmerksamkeit auf das Verhalten des Blutzuckers. Denn es schien uns von besonderem Interesse zu sein, zu erfahren, wie sich hier die Beziehungen zwischen Blutzucker und Körpertemperatur verhalten.

Wärmeregulation und Kohlehydratstoffwechsel stehen sicher in Beziehung zueinander; im einzelnen ist darüber noch wenig bekannt. Sicher ist, daß der Zuckergehalt des Blutplasmas unter normalen Verhältnissen nur wenig schwankt. Man kennt einige Faktoren, die beim normalen Tier den Blutzucker beeinflussen (alimentäre Einflüsse, Muskelarbeit). So steigt die Konzentration des Blutzuckers an, wenn eine starke Abkühlung eintritt. Wie Embden, Lüthje und Liefmann[5]) erwiesen haben, steigt der Blutzucker an, wenn die Außentemperatur sinkt. Sie schließen daraus, daß mehr Zucker mobilisiert wird, wenn höhere Anforderungen an die Wärmebildung gestellt werden.

1) Hultgreen und Andersson, Skandinav. Archiv. IX. 1898, S. 73.
2) Biedl, Innere Sekretion. 2. Aufl. I. 1913, S. 381.
3) Bittorf, Deutsches Archiv f. klin. Med. Bd. 100. 1910, S. 138.
4) Gautrelet und Thomas, Compt. rend. soc. biol. LXVII. S. 233.
5) Embden, Lüthje und Liefmann, Hofmeisters Beiträge. 10. 1907, S. 265.

Auch die Hyperglykämie, die bei fieberhaften Krankheiten vorkommt, ist in dieser Weise gedeutet worden. Man verbindet also mit diesen Tatsachen die Vorstellung, daß der Organismus im Falle einer vermehrten Wärmebildung Kohlehydrate als Verbrennungsmaterial in gesteigerter Menge in die Zirkulation bringt, so daß ein Überschuß von Zucker im Blut bleibt. Wenn man nun die Mobilisierung der Kohlehydrate als Aufgabe der Nebennieren bzw. des Adrenalins ansieht, so gelangt man zu der Annahme, daß mit vermehrter Wärmebildung eine stärkere Inanspruchnahme des adrenalinsezernierenden Gewebes verbunden ist. Die Nebennieren würden so in den der Wärmeregulation dienenden Apparat eingeschaltet sein und es würde die Vermutung nahe liegen, daß auch im Fieber den Nebennieren eine besondere Rolle zukommt, was bei ihren Beziehungen zum Sympathicus einleuchtend wäre.

Diese Vorstellungen sind vorerst als durchaus hypothetische zu betrachten, da die zugrunde liegenden experimentell gefundenen Tatsachen noch unzureichend sind. In unseren Untersuchungen hofften wir in diese Frage weitere Klarheit zu bringen. Endlich hofften wir über die Frage der Bedeutung von Rinde und Mark weiteren Aufschluß zu erhalten. Unsere Versuche wurden zum größten Teile an Kaninchen, nur in geringer Zahl an Hunden ausgeführt. Nach einigen Vorversuchen wählten wir die Exstirpation der Nebennieren vom Abdomen aus.

Wenn es nämlich darauf ankommt sich zu überzeugen, ob die Nebennieren wirklich total entfernt sind oder wie groß ein etwa zurückgelassener Rest ist, so ist es durchaus notwendig, daß man das ganze Operationsfeld übersehen kann. Bei der Durchsicht der Literatur gewinnt man den Eindruck, daß ein großer Teil der publizierten Totalexstirpationen tatsächlich nicht als vollständige Exstirpationen aufgefaßt werden können. Nur so erklären sich die großen Differenzen in der Lebensdauer der Tiere. Eine Schwierigkeit besteht hauptsächlich darin, daß die rechte Nebenniere beim Kaninchen mit der Vena cava inferior gewöhnlich flächenhaft verwachsen ist. Ein Abpräparieren von der Vene, so daß keine Reste stehen bleiben und andererseits die Vene nicht einreißt, ist nur selten möglich. Am besten gelang uns die totale Exstirpation, wenn wir einen Teil der Venenwand mit der daransitzenden Nebenniere entfernten, indem wir mit einer kleinen Klemme die Vene seitlich faßten und dort eine Ligatur anlegten. Auf diese Weise läßt sich die doppelseitige Operation in einer Viertelstunde ausführen. Es wurde immer in Äthernarkose operiert. Um eine Abkühlung des Abdomens möglichst zu verhüten, wurden warme Kompressen auf die Baucheingeweide gelegt. Nach der Operation kamen die Tiere in einen etwas angewärmten Brutofen, wo sie in $^1/_4$ bis $^1/_2$ Stunde aus der Narkose erwachten und wieder die gewöhnliche sitzende Stellung einnahmen.

Die einseitig operierten Tiere erholten sich immer vollständig, fingen gewöhnlich am nächsten Tage wieder an zu fressen und blieben dann ohne erkennbare Ausfallserscheinungen. Nur selten traten in den ersten Tagen vorübergehende Durchfälle auf. Tiere, denen die Nebennieren doppelseitig wirklich total exstirpiert waren, starben ausnahmslos in kurzer Zeit, und zwar meist am ersten Tage nach Beendigung der Operation. Wurde die vollständige Entfernung der zweiten Nebenniere nach einem Intervall von 12—33 Tagen ausgeführt, sò ergab sich keine Verlängerung der Lebensdauer. Nur zweimal wurde ein längeres Überleben beobachtet, und zwar lebte ein Kaninchen noch 23 Stunden, nachdem nach einer Pause von 36 Tagen die zweite Nebenniere entfernt worden war. Ein anderes Kaninchen, bei welchem die beiden Operationen drei Monate auseinander lagen, blieb überhaupt vollständig gesund, bis es nach sechs Wochen getötet wurde. Bei diesen beiden länger lebenden Tieren fanden sich überzählige Nebennieren. Wir glauben aus diesen Beobachtungen den Schluß ziehen zu können, daß das Operieren mit einem Zeitintervall nur dann eine längere Lebensdauer ermöglicht, wenn entweder die erste Operation keine vollständige ist, oder wenn überzählige Organe vorhanden sind, welche in der Zwischenzeit Gelegenheit haben zu hypertrophieren. Sind aber derartige überzählige Organe nicht vorhanden, so tritt bei Kaninchen und Hunden der Tod in allen Fällen, einerlei ob einzeitig oder zweizeitig operiert wird, gewöhnlich im Laufe eines Tages ein.

Für das Studium der Wärmeregulation und des Blutzuckers ist der so früh eintretende Tod sehr störend, weil Narkose und Laparotomie noch ihre Einflüsse geltend machen und man daher keine eindeutigen Resultate erwarten kann. Wir suchten also den Tod der operierten Tiere hinauszuschieben, indem wir nach völliger Entfernung der einen Nebenniere von der anderen einen kleinen Rest absichtlich zurückließen, der eben genügte, um das Leben einige Tage zu erhalten. Etwa ein Viertel bis ein Drittel einer Nebenniere ist ausreichend, damit die Tiere eine Zeitlang am Leben bleiben. Natürlich läßt sich das nicht immer mit Sicherheit so einrichten; ein Teil der Tiere überlebt den Eingriff ohne Ausfallserscheinungen, aber wie gesagt, man erreicht es auf diese Weise nicht selten, daß die operierten Tiere ein bis vier Tage leben, um dann doch unter den charakteristischen Erscheinungen des Nebennierenausfalls zugrunde zu gehen. Gewöhnlich verfuhren wir so, daß wir die rechte Nebenniere total entfernten, die linke dagegen bis auf einen kleinen Stumpf mit dem Thermokauter zerstörten. Wenn die Tiere starben, fand sich,

daß der zurückbleibende Teil größtenteils nekrotisch geworden war, so daß nur ein minimales Stück für die Funktion in Betracht kommen konnte. Wir sehen in solchen Tieren ein Seitenstück zu vielen der in der Literatur beschriebenen Totalexstirpationen.

Die Erscheinungen, unter denen die operierten Tiere eingehen, sind durchaus charakteristisch. Im ersten Stadium treten die üblichen Folgen der Operation in den Vordergrund. Die Tiere sind meist etwas abgekühlt (messen 35 bis 37°), sind etwas matt und fressen nicht. Dann erholen sie sich aber wieder vollständig und unterscheiden sich in nichts von den einseitig operierten Tieren. Sie hüpfen herum, fressen und haben annähernd normale Körpertemperatur.

Ziemlich plötzlich nach vielen Stunden bis Tagen des Wohlbefindens ändert sich das Bild. Es tritt eine ganz auffallende Ermüdbarkeit auf, die sich am besten mit einer Myasthenie vergleichen läßt. Die Tiere können wohl einige Sprünge machen, ermüden aber außerordentlich schnell, der Kopf sinkt vornüber und die Vorderbeine werden gerade vorgestreckt, die Augen sind halb geschlossen. Meistens treten profuse Durchfälle auf. In diesem Stadium sind die Tiere äußerst empfindlich. Ängstigt man sie in irgendeiner Weise durch Herausnehmen aus dem Käfig oder treibt man sie zu stärkeren Bewegungen an, so können sie momentan kollabieren. Die Schwäche nimmt unaufhaltsam zu, das Tier fällt schließlich auf die Seite, bemüht sich vergebens sich aufzurichten und geht ziemlich schnell zugrunde.

Blutdruckmessungen haben wir nicht ausgeführt. Wir können aber annehmen, daß der Blutdruck in diesem Stadium der manifesten Ausfallserscheinungen niedrig ist. Es gelang dann nicht mehr Blut aus der Ohrvene zu bekommen, und wir sahen uns genötigt, die Tiere in diesem Stadium aus der Carotis zu entbluten.

Natürlich wurden alle Fälle ausgeschaltet, bei denen die Obduktion ergab, daß der Tod an einer Komplikation eingetreten war. Die Blutzuckerbestimmungen wurden nach der Vorschrift von Moeckel und Frank[1]) in 5 ccm Plasma ausgeführt. Die dazu nötige Blutmenge, etwa 10 ccm, wurde gewöhnlich aus der Ohrvene, wenn nötig aus der Carotis entnommen. Einige Tage vor der Operation wurde eine Normalbestimmung ausgeführt. Außerdem konnten wir eine Reihe von Normalzahlen zum Vergleich heranziehen, die wir aus anderen Gründen an Kaninchen gefunden hatten. Bei normalen Kaninchen fanden wir unter 43 Bestimmungen als niedrigsten Wert

1) Moeckel und Frank, Zeitschrift für physiol. Chemie. Bd. 65 u. 69. 1910.

0,095 %, als höchsten Wert 0,140 %[1]), im Durchschnitt 0,115 %. Wurden an ein und demselben Tiere mehrere Normalbestimmungen unter gleichen äußeren Lebensbedingungen ausgeführt, so erwies sich der Blutzuckergehalt als eine annähernd konstante Größe. Die Körpertemperatur der Tiere wurde vor der Operation festgestellt, und nach der Operation wurde der weitere Temperaturverlauf unter gleichzeitiger Kontrolle der Außentemperatur durch möglichst häufige Messungen verfolgt. An 14 operierten Kaninchen wurde das Verhalten der Körpertemperatur beobachtet. Die Temperaturkurve zeigt nun ein ziemlich charakteristisches Aussehen, welches bei denjenigen Tieren, die erst einige Tage nach dem Eingriff zugrunde gehen, am klarsten hervortritt. Zweckmäßig trennt man drei Perioden; in den ersten Stunden

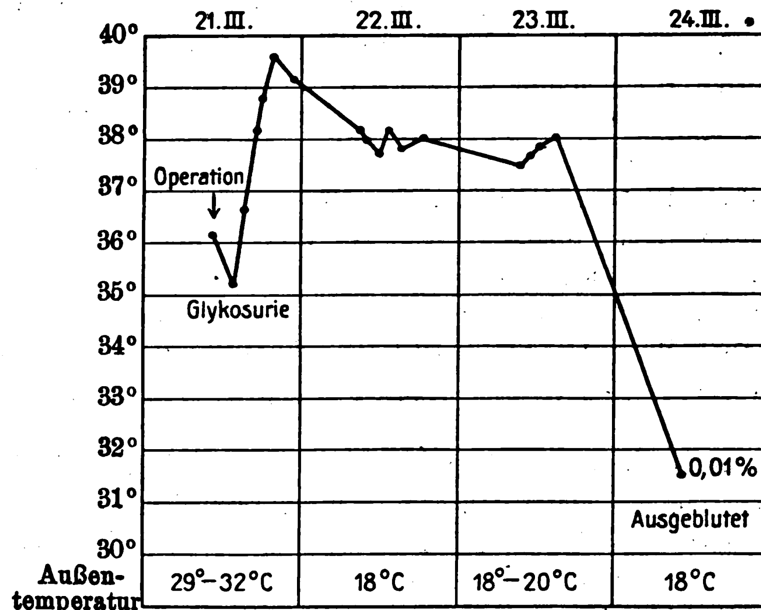



Fig. 1.
Temperaturkurve zu dem Versuch Nr. X (s. Tabelle).

nach der Exstirpation ist die Körpertemperatur gewöhnlich erniedrigt (35 bis 37°), dann beginnt die Temperatur wieder zu steigen und erreicht häufig die Norm. Während dieser Temperatur befanden sich die Tiere gewöhnlich in dem Brutofen bei einer Außentemperatur von 27 bis 30°, um die Erholung zu befördern. In der zweiten Periode unterscheiden sich die Tiere nicht wesentlich von normalen oder einseitig operierten. Ihre Körpertemperatur hält sich annähernd auf normaler Höhe. Sobald dann das dritte Stadium, die oben beschrie-

1) Anm. bei der Korrektur: Inzwischen haben wir bei weiteren Normalbestimmungen einzelne höhere Werte gefunden.

bene Periode der manifesten Ausfallserscheinungen, deutlich wird, erfolgt ziemlich plötzlich ein steiler Temperatursturz. Werden die Tiere bei Zimmertemperatur gehalten (20°), so sinkt die Körpertemperatur häufig auf 34°, 33°, 32° oder tiefer. Hält man sie bei wärmerer Außentemperatur, so gelingt es den Temperatursturz aufzuhalten. Die Abbildungen zeigen charakteristische Temperaturkurven von Kaninchen, bei welchen die rechte Nebenniere total exstirpiert, die linke bis auf einen kleinen Rest entfernt war. Gehen die Tiere schneller

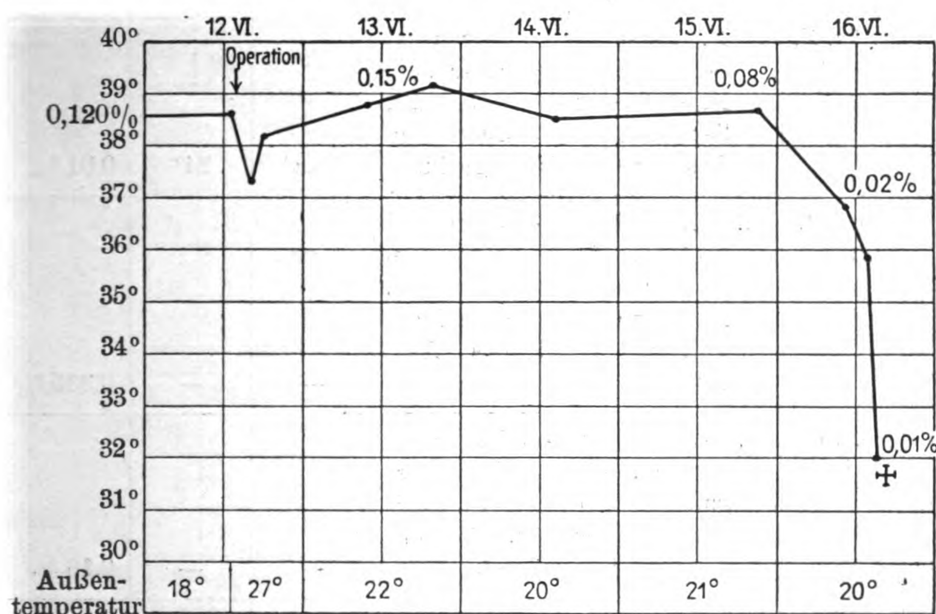



**Fig. 2.**
**Temperaturkurve zu dem Versuch Nr. XI (s. Tabelle).**

zugrunde, so ist die zweite Periode entsprechend verkürzt; es erfolgt dann nach der zuerst vorhandenen Abkühlung nur ein kurz dauernder Temperaturanstieg, der nicht immer die Norm erreicht, an den sich bald der kritische Absturz anschließt. Wurden beide Nebennieren total entfernt, so blieb häufig der Wiederanstieg nach der primären Abkühlung überhaupt aus.

Die Blutzuckerbestimmungen wurden gewöhnlich ausgeführt, sobald das operierte Tier charakteristische Erscheinungen des Nebennierenausfalls zeigte. Nur bei Tieren, die länger am Leben blieben, wurden mehrere Bestimmungen in verschiedenen Stadien gemacht. Nicht selten kam eine Blutzuckerbestimmung nicht mehr zustande, weil die Tiere bei dem Herausnehmen aus dem Kasten zugrunde gingen oder tot aufgefunden wurden. Immerhin gelang es an elf Kaninchen brauchbare Resultate zu bekommen.

**Tabelle I.**

| Nr. | Blutzucker vor der Operation | | Körpertemperatur | Außentemperatur | Blutzucker nach der Operation |
|---|---|---|---|---|---|
| I. | 1. — <br> 2. 14. X. 0,165 %[1] | 9. X. Rechte Nebenniere total exstirpiert. <br> 21. X. Linke Nebenniere total exstirpiert, erholt sich schnell. Nach 3 Stunden sehr matt, liegt mit den Vorderfüßen. Aus der Carotis ausgeblutet. | 33,8° | 24° | 0,01 % |
| II. | 20. VII. 0,12 % | 24. VII. Beide Nebennieren total entfernt. Nach 4 Stunden in sehr schlechtem Zustand. Aus der Carotis ausgeblutet. Tod während des Ausblutens. | — | — | 0,335 % |
| III. | 26. VII. 0,1 % | 1. VIII. Beide Nebennieren total entfernt, erholt sich anfangs gut. Nach 5 Stunden moribund vorgefunden. Aus der der Carotis entblutet. | — | — | 0,16 % |
| IV. | 7. VIII. 0,105 % | 12. VIII. Beide Nebennieren total entfernt, erholt sich anfangs. Nach 4 Stunden etwas matt, Durchfälle, Abfall der Körpertemperatur. Nach 8 Stunden kraftlos, ausgeblutet. | 36,0° | 22° | 0,115 % |
| V. | 20. VI. 0,14 % | 24. VI. Beide Nebennieren total entfernt. Nach 8 Stunden Durchfall, etwas matt, dann Sinken der Körpertemperatur. Nach 9 Stunden profuse Durchfälle, hochgradig asthenisch, ausgeblutet. | 37,0° | 24° | 0,095 % |

1) Dieser abnorm hohe Wert ist wohl durch alimentäre Einflüsse zu erklären, die beim Kaninchen wegen des stets gefüllten Magens und Darms auch durch Hunger nicht sicher auszuschließen sind.

| Nr. | Blutzucker vor der Operation | | Körpertemperatur | Außen-Temperatur | Blutzucker nach der Operation |
|---|---|---|---|---|---|
| VI. | 26. VII.<br>0,11 % | 29. VII. Beide Nebennieren total entfernt, erholt sich schnell. Nach $9^1/_2$ Stunden Blutentnahme. Nach $10^1/_2$ Stunden Asthenie, Durchfälle. Am andern Tag tot aufgefunden. | 38,7°<br>37,6° | 20° | 0,09 % |
| VII. | 5. VI.<br>0,095 % | 29. III. Rechte Nebenniere total entfernt, linke Nebenniere größtenteils mit dem Thermokauter entfernt, erholt sich schnell.<br>10. VI. Rest der linken Nebenniere entfernt. Nach 5 Stunden etwas matt, Blutentnahme. Nach 11 Stunden moribund ausgeblutet. | 1. 37,5°<br>2. 36,5° | 31°<br>28° | 0,135 %<br>0,015 % |
| VIII. | 21. X.<br>0,13 % | 24. X. 11 Uhr a. m. Rechte Nebenniere total entfernt, linke Nebenniere größtenteils mit dem Thermokauter entfernt. $5^1/_2$ Uhr p. m. erholt. Blutentnahme. $8^1/_2$ Uhr p. m. sehr matt.<br>25. X. $12^1/_2$ Uhr früh, sehr matt, ausgeblutet (nach 13 Stunden). | 1. 37,8°<br>2. 37,6° | 31°<br>32° | 0,09 %<br>0,07 % |
| IX. | 9. VI.<br>0,10 % | 13. VI. 12 Uhr m. Rechte Nebenniere total entfernt, linke Nebenniere größtenteils mit dem Thermokauter entfernt.<br>14. VI. 12 Uhr m. ziemlich munter. Blutentnahme. 5 Uhr p. m. sehr matt. Blutentnahme.<br>$11^1/_2$ Uhr p. m. moribund ausgeblutet (nach 35 Stunden). | 1. 36,5°<br>2. 35,5°<br>3. 31,5° | 30°<br>22°<br>22° | 0,025 %<br>0,039 %<br>0,025 % |
| X. | ? | 21. III. 11 Uhr a. m. Rechte Nebenniere total entfernt, linke Nebenniere größenteils entfernt. 1 Uhr p. m. im Urin reichlich Zucker, erholt sich. Normale Temperatur.<br>24. III. Temperatursturz. 10 Uhr a. m. (nach 3 Tagen). | 31,5° | 18° | 0,01 % |

| Nr. | Blutzucker vor der Operation | | Körpertemperatur | Außentemperatur | Blutzucker nach der Operation |
|---|---|---|---|---|---|
| XI. | 9. VI. 0,12 % | 12. VI. 1 Uhr p. m. Rechte Nebenniere total entfernt, linke Nebenniere größtenteils entfernt, erholt sich, normale Temperaturen. | 39,1° | 22° | |
| | | 13. VI. 7,30 p. m. munter, 1. Blutentnahme. | 38,6° | 21° | 0,15 % |
| | | 14. VI. munter, frißt. 15. VI. 9 Uhr p. m. 2. Blutentnahme. | 36,9° | 20° | 0,08 % |
| | | 16. VI. 11 Uhr a. m. Temperatur sinkt, 3. Blutentnahme. 3 Uhr p. m. moribund. Ausgeblutet (nach 4 Tagen). | 32° | 20° | 0,02 % |
| | | | | | 0,01 % |

Die Ergebnisse sind aus der Tabelle ersichtlich. Die einzelnen Versuche sind nach der Zeit geordnet, wie lange die Kaninchen die Entfernung der Nebennieren überlebten. Im ersten Stabe der Tabelle findet sich die normale Blutzuckerzahl mit dem Datum der Bestimmung. In den Versuchen I und VII wurde die erste Blutzuckerbestimmung bei zweizeitiger Operation in dem Intervall ausgeführt. Man sieht aus diesen Zahlen, daß bei Tieren, bei denen die Nebennierensubstanz nur so weit vermindert ist, daß sie keine deutlichen Ausfallserscheinungen zeigen, der Blutzuckerwert sich im Bereich des Normalen hält. Im zweiten Stabe der Tabelle findet sich ein gekürztes Versuchsprotokoll, die letzten Stäbe zeigen die nach der Nebennierenexstirpation ermittelten Blutzuckerwerte mit den gleichzeitig gemessenen Körpertemperaturen und Außentemperaturen. Es zeigt sich nun, daß fast alle Tiere, die in der ersten Periode nach der Operation, solange noch die durch die Laparotomie bedingte Unterkühlung und die Einflüsse der Laparotomie und Narkose sich geltend machen, untersucht wurden, hohe und z. T. hyperglykämische Werte aufweisen. Diese hohen Zahlen zeigen, daß die besonders von Nishi[1]) untersuchte durch Laparotomie und Narkose bedingte Hyperglykämie auch am nebennierenlosen Tiere zustande kommen kann. Dazu stimmt auch die im Versuch X zwei Stunden nach der Operation gefundene Glykosurie. Es scheint sich also hier um eine direkte Wirkung auf die Leber zu handeln, ebenso wie bei der von Nishi nach Entfernung der Nebennieren beobachteten Aderlaßhyperglykämie.

1) M. Nishi, Archiv für exper. Pathol. und Pharmakol. 61. S. 186.

Bleiben die Tiere länger am Leben, so daß sie sich erholen und eine Zeitlang eine annähernd normale Körpertemperatur halten, so kann man Blutzuckerwerte finden, die sich im Bereich des Normalen halten. Wenn aber die Erscheinungen des Nebennierenausfalls sich an der Hinfälligkeit der Tiere deutlich kenntlich machen und die Körpertemperatur heruntergeht, findet man Herabsetzung des Blutzuckers. Besonders bei den Tieren, die länger als einen Tag am Leben blieben, sank der Blutzucker auf außerordentlich tiefe Werte. Um die Tabelle nicht zu belasten, wurden nicht alle Temperaturmessungen ausführlich mitgeteilt. (S. die beiden Kurven.)

Wie die Durchsicht der Tabelle zeigt, entsprechen die Resultate nicht immer ganz der eben gegebenen Darstellung. Ausnahmsweise findet sich z. B. im Versuch I bereits 3 Stunden nach der Totalexstirpation ein ganz niedriger Blutzuckerwert. Es sei ausdrücklich hervorgehoben, daß das Kaninchen I sich außerordentlich schnell aus der sehr kurzen Narkose erholt hatte und dann unter typischen Ausfallserscheinungen erkrankte. Es litt also nicht mehr an den direkten Folgen der Laparotomie. Der sehr hohe Wert in Versuch II erklärt sich vielleicht daraus, daß das betreffende Tier in völlig moribundem Zustand ausgeblutet wurde, so daß überhaupt nur noch wenig Blut aus der Carotis strömte. Es wäre also daran zu denken, daß es sich hier um die während des Todes vorkommende Zuckerausschwemmung aus der Leber handelt. Im allgemeinen scheint das Absinken des Blutzuckers dann einzusetzen, wenn auch die Temperaturkurve die charakteristische Knickung zeigt (s. Fig. 2). Ein strenger Parallelismus besteht aber jedenfalls nicht. Der Temperatursturz läßt sich z. B. teilweise verhindern, wenn man die Tiere sehr warm hält. Dann sinkt der Blutzucker auch, allerdings anscheinend nicht so stark als bei tiefer Körpertemperatur. Die niedrigsten Blutzuckerwerte wurden bei sehr tiefer Körpertemperatur beobachtet. Es läßt sich auch nicht sagen, daß eines der beiden Symptome frühzeitiger auftritt. Z. B. sind in dem Versuche V die Ausfallerscheinungen Asthenie und Durchfälle schon sehr deutlich. Die Körpertemperatur ist aber nur wenig gefallen, und der Blutzucker zeigt bereits eine deutliche Abnahme. Ähnlich findet sich in Versuch IX bei einem Kaninchen schon eine sehr niedrige Blutzuckerzahl, während das Tier noch ziemlich munter ist, allerdings auch schon eine deutliche Tendenz zum Abfall der Körpertemperatur zeigt. Es läßt sich also aus diesen Ergebnissen kein sicherer Schluß ziehen, ob eines der beiden Symptome primär und das andere davon abhängig ist.

Die drei an Hunden ausgeführten Versuche ergaben im wesentlichen die gleichen Resultate. Die Einzelheiten sind aus den hier wiedergegebenen Protokollen ersichtlich. In allen drei Fällen ist ein deutliches Sinken des Blutzuckers zu beobachten zu einer Zeit, in welcher deutliche Ausfallserscheinungen, namentlich auffällige Adynamie zutage treten. Die Temperatursenkung ist bei den Hunden nur angedeutet. Sie gehen gewöhnlich schon zugrunde, sobald die Körpertemperatur anfängt zu sinken. Man muß dabei natürlich in Rechnung ziehen, daß die Hunde infolge ihrer Größe in bezug auf die Wärmeabgabe günstiger gestellt sind. Immerhin ist bei dem Hund II die Körpertemperatur 36,2° bei einer Außentemperatur von 26° als deutliche Untertemperatur anzusprechen.

## Versuche an Hunden.

(Die in Klammer gesetzten Zahlen beziehen sich auf die Außentemperatur.)

I. Kleiner Schnauzer.

4. XII. T. 38.9° Blutzucker 0,08 %.
6. XII. Laparotomie in Äthernarkose und Morphin.
Rechte Nebenniere total, linke größtenteils mit dem Thermokauter entfernt. Nachher T. 35°.
Kommt in den gewärmten Ofen (27°).
7. XII. T. 39,1° (27°), Blutzucker 0,64 %. Tier ist munter, frißt.
6 Uhr p. m. (20°) T. 40,2 (Fieber wohl infolge der Laparotomie).
8. XII. 10 Uhr a. m. (20°) 39,6°.
6 Uhr p. m. (20°) 39,2°.
9. XII. 9 Uhr a. m. (17°) 39,1° Blutzucker 0,08 %.
5 Uhr p. m. (18°) 39,1°.
10. XII. Tier etwas matt, frißt nicht, Nahteiterung.
9 Uhr a. m. (22°) 38,4°.
5 Uhr p. m. (22°) 39,1°.
11. XII. 10 Uhr a. m. (20°) 37,3° Blutzucker 0,05 % Durchfälle.
1 Uhr p. m. (25°) 38,3°.
3 Uhr p. m. (25°) 38,9°.
6 Uhr p. m. (27°) 38,4°.
12. XII. früh (24°) 38,8°.
nachm. (24°) 38,8°.
13. XII. 9 Uhr a. m. (26°) 38,4° Blutzucker 0,095 %.
11 Uhr a. m. 38,8°.
Zweite Operation. Peritoneum glatt.
Von dem Rest der linken Nebenniere wird der größte Teil entfernt.
Tier wird bald wach, läuft herum.
1 Uhr p. m. (26°) 37,7°.
2,30 p. m. (27°) 39,5°.
5,45 p. m. (22°) 38,3°.

6,45 p. m. (25°) 38,5°. Blutzucker 0,05 %. Durchfälle, sehr matt.
9 Uhr p. m. (21°) 38,5°.
12 Uhr p. m. matt 39,5°.
14. XII. 2 Uhr früh (21°) 39,1°.
9 Uhr a. m. Seitenlage, ganz hinfällig (21°) 38,8°. Blutzucker 0,04 %. Tod während der Blutentnahme.

Sektion: Rechte Nebenniere fehlt vollständig, links findet sich nur ein ganz kleines Stück, das größtenteils aus Rinde besteht, aber noch einen kleinen Rest Markgewebe enthält.

II. Kleiner Hund (Foxterrier) Gewicht 7,8 kg, Normaltemperatur 37,9°, Blutzucker 0,081 %.
12. XII. Rechte Nebenniere total, linke mit dem Thermokauten größtenteils entfernt. Temperatur sinkt auf 35,8°. Narkose wie bei I.
6 Uhr p. m. 36,3° (26°) noch in halber Narkose, Blutzucker 0,065 %
7,30 p. m. 36,7°, sitzt.
9,30 p. m. 37,3° (26°), matter, Seitenlage.
11 Uhr p. m. 37,0°, Seitenlage, Blutentnahme, Blutzucker 0,03 %
12 Uhr p. m. völlig apathisch, Seitenlage, 36,7°.
13. XII. 12,45 früh (26°) 36,2°.
8 Uhr früh tot aufgefunden.

Sektion: Rechte Nebenniere fehlt vollständig, links findet sich ein kleines Stück, welches größtenteils aus Rinde besteht und nur einen kleinen Rest chromierbarer Substanz zeigt.

III. Wolfspitz, 12 kg.
Normal 38,9°, Blutzucker 0,075 %.
16. XII. 12 Uhr mittags Rechte Nebenniere total entfernt, linke Nebenniere mit dem Thermokauter größtenteils zerstört. Nachher T. 38,2°, erholt sich schnell, läuft bald wieder
5 Uhr p. m. matt, liegt meist, knickt beim Gehen ein.
6,30 p. m. ganz apathisch, Seitenlage (18°) 37,5°.
7,30 p. m. „ „ „ (18°) 37,0°. Blutzucker 0,05 %.
Tod in der folgenden Nacht.

Sektion: Rechte Nebenniere fehlt. Links ist ein kleiner Rest stehen geblieben.

Wie gesagt, fällt der Temperatursturz um so deutlicher aus, je tiefer die Außentemperatur ist. Man gewinnt überhaupt den Eindruck, daß die Tiere, sobald sie ausgesprochene Ausfallserscheinungen zeigen, in weitgehender Weise in ihrer Körpertemperatur von der Temperatur der Umgebung abhängig werden. Hält man die Umgebungstemperatur hoch (etwa 30° C), so kommt die Senkung der Körpertemperatur nicht oder nur unvollkommen zum Aus-

druck (Nr. VIII). Ob in diesem Stadium auch Überhitzung leichter zustande kommt, haben wir nicht versucht. Jedenfalls kann man aber aus diesen Beobachtungen mit Sicherheit entnehmen, daß das der Nebennieren beraubte Tier in seinem Vermögen seine Körpertemperatur zu halten, schwer geschädigt ist, und daß es in gewissem Grade von der Außentemperatur abhängig wird.

Zur Beurteilung der Frage, wie diese Resultate im einzelnen zu erklären sind, ist es notwendig, über den anatomischen Zustand der operierten Tiere sich klar zu werden. Man muß berücksichtigen, daß auch die totale Entfernung der Nebennieren nur eine erhebliche Verminderung, nicht aber einen Verlust des chromaffinen Gewebes bedeutet. Denn die Marksubstanz der Nebennieren stellt nur einen Teil der sonst im Körper an der Aorta abdominalis, an der Carotisdrüse und in Begleitung der sympathischen Ganglien verbreiteten chromaffinen Substanz (Adrenalsystem) dar. Wahrscheinlich ist die Annahme berechtigt, daß das chromaffine Gewebe an den verschiedenen Stellen funktionell nicht wesentlich verschieden ist.

Das Rindengewebe (Interrenalsystem) dagegen findet sich ausschließlich an den Nebennieren oder an zufällig vorhandenen akzessorischen Organen. Totale Entfernung der Nebenniere ist also gleichbedeutend mit totaler Entfernung der Rindensubstanz. Daher ist es von vornherein wahrscheinlicher, daß epinephrotomierte Tiere an dem Verlust der Rindensubstanz zugrunde gehen. Besonders von Biedl[1]) wird die Anschauung vertreten, daß die Rinde der lebenswichtige Anteil der Nebenniere ist. Die am Tierexperiment gewonnene Erfahrung lehrt, daß kleine Reste von Rindensubstanz oder akzessorische Organe, die nur aus Rindengewebe bestehen, das Leben zu erhalten vermögen, wenn die Hauptorgane entfernt sind. In demselben Sinne sprechen pathologisch-anatomische Beobachtungen[2]).

In unseren Versuchen wurde nach dem Tode der Tiere der Nebennierenrest nach Chromierung teils an Gefrierschnitten, teils an Paraffinschnitten untersucht. Wir konnten die Erfahrung bestätigen, daß die Versuchstiere keine Ausfallserscheinungen zeigen, wenn sie noch genügend Rindensubstanz besitzen, daß sie aber zugrunde gehen, sobald die Rindensubstanz total entfernt oder unter ein gewisses Mindestmaß vermindert wird.

---

1) Biedl, Innere Sekretion. 2. Aufl. I. 1913, S. 373 ff.

2) Felix Marchand, Verhdlg. d. Deutsch. Pathol. Gesellsch. 1910. Diskuss. S. 137.

Es war nun von besonderem Interesse zu untersuchen, wie sich Tiere verhalten, die zwar ein zur Erhaltung des Lebens noch ausreichendes Quantum Rindensubstanz besitzen, während das Mark der Nebennieren möglichst vollständig zerstört ist. Die vollständige Ausschaltung des chromaffinen Gewebes ist, wie gesagt, technisch nicht ausführbar; man kann aber jedenfalls annehmen, daß die Entfernung des Nebennierenmarkes einer erheblichen Einschränkung der chromaffinen Substanz gleichkommt.

Auf zwei Wegen kann man zu derartigen Versuchstieren kommen. Entweder versucht man das Mark der Nebennieren möglichst vollständig mit dem Thermokauter zu zerstören (Versuche A und B) oder man untersucht Tiere, denen beide Nebennieren exstirpiert sind, die aber zufällig akzessorische Rindenorgane besitzen und dadurch am Leben geblieben sind (Versuch C).

A. Großes graues Kaninchen.

1. III. 1912. Rechte Nebenniere total exstirpiert (Äthernarkose).
12 Uhr m. Linke Nebenniere mit dem Thermokauter stark verschorft, und zwar so, daß nach Querdurchtrennung in die Marksubstanz hineingebrannt wurde.
Erholt sich langsam.
3 Uhr p. m. (27°) 35,7°, noch etwas matt.
4 Uhr p. m. (28°) 36,4°.
11,15 Uhr p. m. (28°) 37,6°.
2. III. 8 Uhr a. m. (26°) 38,9°, wieder munter, frißt wieder.
Die Körpertemperatur hält sich dann völlig normal zwischen 38,5° und 39,1°.
3. III. 9 Uhr a. m. (20°) 38,5°.
11 Uhr a. m. (20°) 38,7°.
Injektion von 20 ccm 2 ½% iger NaCl-Lösung intravenös.
11,40 Uhr a. m. (20°) 39,0°.
12,20 Uhr a. m. (20°) 39,3°.
4. III. 9,30 Uhr a. m. (19°) 39,5°.
Tier ganz munter, kommt ins Freie.
12 Uhr m. (11°) 39,2°.
3 Uhr p. m. (12°) 39,2°.
9 Uhr p. m. (12°) 39,3°.
5. III. Temperatur hält sich bei 39,3°.
3 Uhr p. m. (20°) 39,2°.
Injektion von 20 ccm Aq. destil. intravenös.
3,50 Uhr p. m. (20°) 39,5°.
4,20 Uhr p. m. (20°) 40,1°.
5 Uhr p. m. (20°) 40,6°.
6 Uhr p. m. (20°) 39,9°.
7 Uhr p. m. (20°) 38,8°.
Das Tier bleibt völlig gesund.

13. III. Laparotomie in Athernarkose.
11 Uhr a. m. Der Rest der linken Nebenniere total entfernt, nachher 36,5°.
3 Uhr p. m. (26°) 36,2°, sehr matt, sehr starke Durchfälle. Weiterer Abfall der Körpertemperatur.
4,45 Uhr p. m. (26°) 34°. Tod.

Sektion: Beide Nebennieren fehlen völlig. Keine akzessorischen Organe. Die Untersuchung des am 13. III. exstirpierten Stückes ergibt: Der größte Teil des Stückes ist nekrotisch und von dem noch erhaltenen Teil durch eine scharfe Demarkationszone abgetrennt. Der nicht nekrotische Abschnitt besteht aus gut erhaltenem Rindengewebe. Am Hilus der Nebenniere findet sich noch ein kleiner Rest von Marksubstanz.

B. Weißes großes Kaninchen.

4. III. Äthernarkose. Laparotomie.
11 Uhr a. m. Rechte Nebennieren total exstirpiert. Links die Marksubstanz gründlich mit dem Thermokauter gebrannt, so daß nur ein kleines Stück Nebenniere stehen bleibt.
6 Uhr p. m. (28°) 38,6°.
9 Uhr p. m. (25°) 39,6°, noch etwas matt.
5. III. Tier erholt sich. Trinkt viel Milch. Temperatur hält sich bei 38,9 bis 39,5°.
6. III. 10 Uhr a. m. (18°) 39,1°.
10,30 Uhr a. m. 20 ccm 2 $^1/_2$% NaCl-Lösung intravenös.
11,45 Uhr a. m. (18°) 40,6°.
12,20 Uhr p. m. (20°) 40,2°.
1,30 Uhr p. m. (19°) 39,5°.
Temperatur bleibt dann wieder normal.
18. III. 10,30 Uhr a. m. Linke Nebenniere total exstirpiert. Temperatursturz.
1,20 Uhr p. m. (24°) 34,5°.
3 Uhr p. m. (25°) 34°.
4,30 Uhr p. m. tot aufgefunden.

Sektion: Beide Nebennieren fehlen völlig. Keine akzessorischen Organe. Die Untersuchung des am 18. III. exstirpierten Stückes ergibt: Das Stück ist größtenteils nekrotisch geworden. Im Innern hat sich eine Höhlung gebildet. Der nekrotische Teil ist durch eine Demarkationszone von dem noch erhaltenen Abschnitt abgegrenzt. Es ist nur Rindengewebe erhalten geblieben; chromierbare Marksubstanz fehlt.

C. Mittelgroßes braunes Kaninchen.

12. III. Laparotomie in Äthernarkose.
11 Uhr a. m. rechte Nebenniere total exstirpiert, linke Nebenniere stark kauterisiert, besonders die Marksubstanz.
12 Uhr m. T. auf 36,6° gesunken, erholt sich schnell.
2,45 Uhr p. m. (24°) 35,4°
5 Uhr p. m. (26°) 36,1°
6,30 Uhr p. m. (27°) 37,8°

8,45 Uhr p. m. (18°) 39,1°, Durchfälle
10,15 Uhr p. m. (19°) 39,2°, starke Durchfälle
11,15 Uhr p. m. (19°) 39,2°, etwas matt.

Das Tier erholte sich vollständig und verhielt sich in der folgenden Zeit wie ein gesundes. Anfang Juni gebar es mehrere Junge, die bald zugrunde gingen.

5. VI. Blutzucker 0,115 %.

15. VI. Zweite Operation. Äther. Laparotomie.
12 Uhr m. der Rest der linken Nebenniere wird entfernt.
3 Uhr p. m. (22°) 37,5°, munter
5,30 Uhr p. m. (21°) 38,8°, etwas matt
9 Uhr p. m. (21°) 39,1°, Durchfall. Blutzucker 0,04 %.

16. VI. 9 Uhr a. m. (20°) 39,0°
11 Uhr a. m. (20°) 38,1°, Blutzucker 0,10 %. Etwas matt, Durchfälle.

Das Tier erholt sich dann wieder vollständig und verhält sich wie ein gesundes.

17. VI. 8,30 Uhr a. m. (19°) 38,9°, Blutzucker 0,125 %. Fieber durch Nahteiterung.

19. VI. 41.3°, Blutzucker 0,125 %.

23. VI. 11 Uhr a. m. (24°) 40,1°, Blutzucker 0,115 %.

Das Tier bleibt gesund, kommt in den Stall.

20. VII. (20°) 39.3°, Blutzucker 0,10 %.

21. VII. Abkühlungsversuch. Tier aufgebunden, durch Äther abgekühlt. Temperatur sinkt schnell auf 35°.

Aus der Karotis ausgeblutet. Blutzucker 0,299 %.

Sektionsbefund: Beide Nebennieren fehlen vollständig. Rechts findet sich auf der Vena cava inferior eine hanfkorngroße überzählige Nebenniere von hellgelber Farbe. Außerdem finden sich im Lig. latum links zwei, rechts ein etwa stecknadelkopfgroßes gelbes Knötchen.

Mikroskopische Untersuchung: Das akzessorische Organ besteht ausschließlich aus Rindensubstanz, in der Umgebung finden sich einige kleine Gruppen chromierbarer Zellen. An der Stelle der entfernten Hauptnebennieren finden sich nur einige eingeheilte Seidenfäden. Die Knötchen im Lig. latum erweisen sich ebenfalls als überzählige Rindenorgane. Sie bestehen ausschließlich aus Nebennierenrindengewebe. Chromaffines Gewebe ist im Lig. latum nicht zu finden.

Aus den Versuchen A und B geht hervor, daß Kaninchen, die noch einen kleinen aber zum Leben ausreichenden Teil einer Nebenniere, der fast vollständig aus Rinde besteht, besitzen, deren Marksubstanz aber bis auf minimale Spuren zerstört ist, keine Störungen der Wärmeregulation aufweisen. Wenn diese Tiere sich nach der Operation erholt haben, so halten sie ihre Körpertemperatur auf normaler Höhe. Das Kaninchen A hat die gleiche Temperatur bei 20° und bei 11° Außentemperatur. In Übereinstimmung damit zeigt sich, daß auch die Fähigkeit zu fiebern bei diesen Tieren nicht gelitten hat. Beide Versuchstiere zeigen sehr deutliches Kochsalzfieber (+ 0,8°

und + 1,5°) und das Kaninchen A reagierte auf Injektion von Aqua destillata ebenfalls mit einem Temperaturanstieg von + 1,4°.

Besonders interessant ist der Versuch C. Es handelt sich, wie aus dem Protokoll hervorgeht, um ein Kaninchen, das wider alles Erwarten nach der vollständigen Entfernung der beiden Nebennieren nicht zugrunde ging. Vorübergehend stellten sich leichte Symptome des Nebennierenmangels ein: Adynamie, Durchfälle und ein deutliches Sinken des Blutzuckers, während die Körpertemperatur normal blieb. Dann trat wieder völlige Erholung ein. Man kann hier beobachten, daß die Hypoglykämie nach Nebennierenverlust nicht unter allen Umständen zum Tode führt, sondern reparabel ist. Wie schon intra vitam vermutet wurde und durch die Sektion bestätigt werden konnte, besaß das Tier überzählige Rindenorgane. Dagegen war die Marksubstanz der Nebennieren völlig entfernt. Es handelt sich also um ein Tier, dessen chromaffines Gewebe sicher ganz erheblich vermindert war. Wie aus dem Versuchsprotokoll hervorgeht, stellt sich trotzdem der normale Blutzuckergehalt wieder her; das Tier hatte ferner normale Körpertemperatur und zeigte die Fähigkeit zu fiebern (infektiöses Fieber durch Nahteiterung). Sehr interessant ist ferner, daß, wie beim normalen Tier, durch Aufbinden und Abkühlung eine starke Hyperglykämie zustande kam. Zum Vergleich seien Abkühlungsversuche angeführt, die an normalen Kaninchen mit gleicher Methode angestellt wurden:

Tabelle II.

| | Körpertemperatur | Blutzucker |
|---|---|---|
| Normales Kaninchen | 39,4° | 0,115 % |
| Aufgebunden. Abkühlung mit Äther | 34,7° | 0,199 % |
| Normales Kaninchen | 39,6° | 0,101 % |
| Aufgebunden. Abkühlung mit Äther | 36,3° | 0,235 % |
| Kaninchen C nach Verlust des Nebennierenmarkes | 39,3° | 0,099 % |
| Aufgebunden. Abkühlung mit Ather | 35° | 0,299 % |

Überblicken wir unsere Versuche, so scheint uns als wesentlichstes Ergebnis daraus hervorzugehen, daß die Ausfallserscheinungen nach Verlust der Nebennieren mit einer schweren Störung der Wärmeregulation und mit einer Verminderung des Blutzuckers einhergehen. Es läßt sich nicht feststellen, daß eine dieser Erscheinungen von der anderen abhängig wäre, vielmehr sind beide Störungen als koordinierte Symptome des Nebennierenmangels anzusehen. Die Störung

der Körpertemperatur weist darauf hin, daß vielleicht den Drüsen mit innerer Sekretion eine besondere Bedeutung für die Wärmeregulation zukommt. Für die Bedeutung der Nebennieren spricht außerdem das Fieber durch Adrenalininjektion[1]). Außer ihnen kommen aber gewiß auch andere Drüsen in Betracht; dafür spricht das Fieber bei Hyperthyreoidismus; vielleicht gehören hierher die Temperatursteigerungen um die Zeit der Menstruation. Ferner hat in jüngster Zeit Jacobi[2]) für das Zustandekommen des Wärmestiches auf Grund seiner Versuche Störungen der Hypophysenfunktion angenommen. Man könnte sich wohl die Vorstellung machen, daß Hormone die Wärmebildung bzw. Abgabe beeinflussen, und daß die Sekretion der Hormone vom Nervensystem reguliert wird.

Da wir vom Adrenalin neben der pyrogenen Wirkung seine Bedeutung für die Zuckermobilisierung kennen, würden beide Erscheinungen des Nebennierenausfalls — das Heruntergehen von Temperatur und Blutzucker — auf die Verminderung des chromaffinen Systems zurückgeführt werden können. Wie aber oben auseinandergesetzt wurde, sprechen die experimentellen Erfahrungen gerade für die Bedeutung der Rindensubstanz. Es besteht hier also ein Widerspruch, der sich wohl nur durch die Annahme beseitigen läßt, daß allerdings die Ausfallserscheinungen auf Adrenalinmangel beruhen, daß aber die Tätigkeit oder die Wirkungsweise des Adrenalin produzierenden Gewebes von dem Vorhandensein einer genügenden Menge von Rindensubstanz abhängig ist. Die Rinde wäre demnach für eine normale Funktion des chromaffinen Gewebes notwendig. Man müßte somit einen Synergismus zwischen Rinde und Markgewebe, nicht einen Antagonismus der Komponenten der Nebenniere annehmen. Die Nebennieren wären also funktionell als einheitliche Organe zu betrachten.

---

1) Biedl, Innere Sekretion. 2. Aufl. I. S. 502; H. Freund, Arch. f. exp. Pathol. Bd. 68. S. 225.

2) Jakobi und Roemer, Arch. f. exp. Pathol. Bd. 70. S. 149.

III.

Aus der medizinischen Klinik und dem pharmakologischen Institut zu Göttingen.

## 15. Über die Wirkungsweise des Histamins.

Von

**C. Oehme,**

Assistenten der medizinischen Klinik.

---

I.

Die vorliegenden Untersuchungen gingen von der bekannten Erscheinung aus, daß Hunde mit Eckscher Fistel bei eiweißreicher (Fleisch-)Nahrung häufig schwere Vergiftungsbilder darbieten. Die Tiere erinnern in gewissem Sinne an solche, denen Eiweiß zu wiederholten Malen parenteral zugeführt worden ist, so daß sie in den Zustand der Anaphylaxie gekommen sind.

Über das normale Schicksal der im Magendarmkanal durch die Verdauungsfermente in ihre Bausteine zerlegten und zum kleinen Teil wohl auch durch die Darmbakterien zersetzten Eiweißkörper während der Resorption, wissen wir nichts durchaus Sicheres. Selbst wenn, einer verbreiteten Annahme zufolge, in der Darmwand eine Synthese zu arteigenem Eiweiß statt hat, bleibt unklar, wie die bei diesem Prozeß notwendigerweise übrigbleibenden Gruppen des artfremden Proteïnmoleküls der Nahrung verarbeitet werden, und vor allem wissen wir nicht, ob und in welchem Maße die Leber den Darm in diesen Funktionen unterstützt. Daß sie es tut, dafür sprechen eben jene Beobachtungen an Ecktieren, wo das Pfortaderblut größtenteils mit Umgehung der Leber direkt in den übrigen Kreislauf gelangt. Die Annahme der Entdecker[1]) der Intoxikationszustände, es handle sich um Karbaminsäurevergiftung, hat sich nicht, mindestens nicht in vollem Umfange bestätigt[2]).

Auf die Beziehung zwischen Darm und Leber bei der Resorption der Eiweißkörper oder ihrer Spaltstücke, konnte Licht fallen, wenn

---

1) Pawlow, Nencki, Hahn, Massen, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 32; Abderhalden und Mitarbeiter, Zeitschr. f. physik. Chemie. 51. u. 54; Tischler, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 104. 194.

2) Rothberger und Winterberg, Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. I. 1905.

man die toxischen Eigenschaften mancher Abbauprodukte bei intravenöser Zufuhr, die wir aus den Forschungsergebnissen über den anaphylaktischen Shok und besonders durch die Untersuchungen von Weichardt und Schittenhelm[1]) kennen, benutzte, um eine eventuelle Verarbeitung, d. h. Entgiftung, durch die Leber festzustellen. Einige Vorversuche mit einem aus Thymus gewonnenen, bei intravenöser Injektion für Kaninchen stark giftigen Histon[2]), mit dem auch Weichardt und Schittenhelm gearbeitet haben, ergaben, daß die schwere, unter dem Bilde des anaphylaktischen Shoks rasch zu Tode führende Vergiftung erst bei höherer Dosis auftritt, wenn man die Substanz in eine mesenteriale Vene injiziert als bei Applikation in ein nicht zum Portalsystem gehöriges Gefäß, während mit einem giftigen Protamin, dem Clupeïnsulfat[3]), das ich Herrn Geheimrat Kossel verdanke, dieser Unterschied je nach dem Injektionsorte nicht gefunden wurde. Mehr Interesse als diese bei der Eiweißverdauung nicht nachgewiesenen hochmolekularen Körper boten in diesem Zusammenhang chemisch einfacher gebaute Eiweißspaltstücke, so vor allem das β-Imidazolyläthylamin alias Histamin, das von Barger und Dale[4]) aus der Darmschleimhaut isoliert worden ist und dessen Entstehung im Darmkanal durch Bakterienwirkung Mellanby und Twort[5]) kürzlich sehr wahrscheinlich gemacht haben.

Histamin wirkt bekanntlich intravenös injiziert hochgradig giftig; 0,6 mg[6]) pro kg (manchmal noch weniger) sind für Kaninchen tödlich. Das Vergiftungsbild ähnelt sehr dem anaphylaktischen[7]) Shok. Injiziert man nun in den Portalkreislauf, so wird das zwei- bis zweieinhalbfache der Dosis anstandslos vertragen, die bei Einspritzung in die Ohrvene sofort tödlich wirkt, wie folgende Versuche zeigen[8]).

---

1) Münch. med. W. 1910, 34; 1911, 16; 1912, 2.

2) Nach Abderhalden und Rona, Zeischr. f. physiol. Chemie. 41. Die Substanz verdanke ich ebenso wie das β-Imidazolyläthylamin (= Imido Roche) der Firma Hoffmann-La Roche (Grenzach).

3) Sowohl diese Lösung wie die des Histons waren mit $Na_2CO_3$ gegen Lackmus neutral gemacht.

4) Journal of Physiol. XLI.

5) Ebend. XLV.

6) Diese Dose ist nach der von mir verwandten festen Substanz, die mir die Firma Hoffmann-La Roche lieferte, so wie nach Imido-Roche (= 1 ‰ β-I.-hydrochlor.) berechnet.

7) Siehe Dale und Laidlaw, Journal of Physiology. XLI u. XLIII. Eine entgegengesetzte Angabe Heydes vermag ich nicht zu bestätigen (Zentralblatt f. Physiologie. 26. 1912).

8) Herrn Dr. Höper bin ich für Unterstützung bei Ausführung dieser Versuche zu Dank verpflichtet.

Histamin 1 $^0/_{00}$ mit $Na_2CO_3$ neutral gegen Lackmus.

24. II. 12. Kaninchen.

I. 2600 g Laparotomie ohne Narkose, 1 $cm^3$ Histamin in Mesenterialvene. Keine Dyspnöe, keine Krämpfe. Nach Schluß der Operation ganz munter. Lebt am 28. II. 12 gesund.

II. 2700 g 1 $cm^3$ in Ohrvene, starb nach 1 Min. unter Krämpfen, Dyspnöe, Atemstillstand. Sektionsbefund: Lungenblähung.

III. 2600 g 0,5 $cm^3$ in Ohrvene. Vorübergehende Vergiftungserscheinungen: Dyspnöe, Tachypnöe. Überlebt.

26. II. 12. IV. 3500 g. Keine Narkose. 2 $cm^3$ in Mesenterialvene. Keine wesentlichen Vergiftungserscheinungen. 6. III. 12. Lebt munter.

5. III. 12. V. 1700 g. 0,02 Morph. hydrochlor. 5 $cm^3$ Hist. in Mesenterialvene. Starb wenige Minuten nach Injektion unter Krämpfen.

7. III. 12. VI. 3100 g. 5 $cm^3$ in Mesenterialvene. Starb unter Krämpfen.

3500 g 3 $cm^3$ in Mesenterialvene. Überlebt die Operation. Keine typischen Vergiftungssymptome. Am 8. III. 12 früh krank; frißt nicht. Abends tot im Käfig. Sektion: Eitrige Peritonitis.

Es ist wahrscheinlich, daß die Leber entsprechend ihrem Verhalten gegen Tyramin[1]) auch andere Amine, wie Histamin, angreifen kann. Da aber, nach meist älteren Untersuchungen namentlich französischer Forscher[2]), die letale Dose vieler, verschiedenartigster Gifte bei Zufuhr durch den Portalkreislauf höher liegt als bei peripherer, venöser Injektion, bleibt die Frage offen, ob es sich in unserem Falle um eine chemische Tätigkeit der Leber handelt oder ob sie lediglich als Reservoir „wie ein Schwamm“ wirkend den Körper vor rascher Überschwemmung durch das Gift schützt.

## II.

Um den normalen Bedingungen der Resorption aus dem Magendarmkanal näher zu kommen, wurde zur langsamen Infusion übergegangen.

Hierbei verwischt sich der Unterschied zwischen peripherem und portalem Wege völlig. Gleichgültig ob wir in die Vena jugularis oder eine Mesenterialvene die Giftlösung langsam einfließen lassen, können wir auf diese Weise ein Vielfaches der letalen Dosis zuführen, ohne wesentliche Vergiftungserscheinungen auszulösen, und es erscheint lediglich als eine Frage der möglichen Versuchsdauer, bis zu welcher Höhe wir die Zufuhr zu treiben vermögen.

29. III. 12. Kaninchen. VIII. 1930 g. $^1/_2\,^0/_0$ Hist. in 0,9 $^0/_0$ NaCl-Lösung. Keine Narkose.

1) Ewins and Laidlaw, Journal of Physiol. XLI.

2) Vgl. Roger, Thèse de Paris. 1887 u.a. Woronzow, Diss. Dorpat 1910.

Kanüle in V. jugularis. Aus einer Bürette fließt pro Min. ca. 0,3 cm³ ein. Dauer: 12,49—1,48 Uhr. Im ganzen 20 cm³ = 10 mg Histamin eingeflossen. Keine Vergiftung. Überlebt munter und dauernd.

IX. 2175 g. 12,9 mg Hist. in 21 cm³ Lösung in 1 Stde. 30 Min. infundiert; überlebt munter.

Die Wirksamkeit der Lösung war in beiden Fällen an Kontrolltieren sichergestellt worden.

Man kann die Einflußgeschwindigkeit über die in diesen Versuchen erreichte steigern; doch gelangt man bald zu einer Grenze, wie folgender Versuch zeigt:

X. 3300 g. 1 ⁰/₀₀ Hist.

Tabelle I.

| Zeit | Bürette | Bemerkungen |
|---|---|---|
| 5,9 Uhr | 22,1 | |
| 5,10 | 22,4 | Mittlere Einflußgeschwindigkeit pro Min. = 0,2 cm³. |
| 5,11 | 22,5 | |
| 5,12 | 22,7 | |
| 5,13 | 23 | |
| 5,14 | 23,1 | |
| 5,16 | 23,5 | 0,22 cm³. |
| 5,17 | 23,7 | |
| 5,18 | 24,0 | Atmung normal. |
| 5,19 | 24,3 | |
| 5,20 | 24,6 | |
| 5,21 | 25,1 | ca. 0,41. |
| 5,23 | 26,1 | |
| 5,25 | 27,1 | |
| 5,28 | 29,6 | 0,83 |
| 5,29 | | Exitus unter Krämpfen. |

Auch bei Tieren, die die Infusion unter den gewählten Bedingungen schadlos vertragen, beobachtet man zuweilen eine gewisse Beschleunigung der Atmung, wofür neben einer eventuellen Giftwirkung auch die Operation ohne Narkose an sich wohl verantwortlich zu machen ist. So betrug in Versuch IX die Atmungsfrequenz vor Beginn am bereits auf das Brett aufgespannten Tier 48, nach Einführung der Kanüle 84, am Ende des Versuchs 78. Die Atmungsfrequenz ist aber nicht abhängig von steigender absoluter Giftmenge, wie ihre Konstanz während folgenden Versuchs zeigt:

XI. 2600 g. 1 cm³ der Lösung enthält 0,61 mg Hist.

Tabelle II.

| Zeit | Bürette | Atmung |
|---|---|---|
| 12,0 Uhr | 25,5 | — |
| 12,5 | 26,5 | 30 |
| 12,10 | 27,5 | 30 |
| 12,15 | 29,0 | 32 |
| 12,20 | 31,0 | 35 |
| 12,25 | 33,0 | 32 |
| 12,30 | 35,0 | 34 |
| 12,35 | 37,0 | 43 |
| 12,40 | 39,0 | 30 |
| 12,45 | 41,0 | 30 |
| 12,50 | 43,0 | 30 |
| 12,55 | 45,0 | 34 |
| 1,00 | 47,0 | — |
| 1,05 | 48,5 | 37 |
| 1,10 | 49,5 | 40 |
| 1,15 | 51,5 | 34 |
| Summa 1 Std. 15 Min. | 26 cm³ = 15,7 mg. Bleibt gesund. | |

Diese Beobachtungen zu erklären, bieten sich drei Möglichkeiten: entweder das Gift wird in dem Tempo der Infusion wieder ausgeschieden oder es wird durch Zerstörung oder andere Vorgänge unschädlich gemacht, so daß nie die toxische bzw. tödliche Konzentration erreicht wird. Drittens ist an die Gifte zu denken, deren Wirkung nicht an die absolute Giftmenge, sondern an das Konzentrationsgefälle zwischen umgebendem Medium und dem Angriffspunkte gebunden ist und die Straub[1]), der diesen Typus im Muskarin entdeckte, Potentialgifte genannt hat. Beides zugleich — Zerstörung und Potentialwirkung — anzunehmen, wie dies die Straubsche Theorie für das Adrenalin[2]) tut, erscheint zunächst als Überfluß an Hypothesen.

Ausscheidung, für die wohl nur der Nierenweg in Betracht kommt, spielt keine wesentliche Rolle, denn der Erfolg obiger Infusionsversuche ist nicht von gleichzeitiger Diurese abhängig; es wurde in der Mehrzahl der Experimente während der langsamen Giftzufuhr kein oder nur wenig Urin abgesondert. Ob ein Bruchteil des Histamins im Harn erscheint, soll später erörtert werden.

1) Pflügers Archiv. 119. 1907.

2) Zusammenfassend Münch. med. W. 56, 10. 1909.

## III.

Es war also zuerst zu fragen: was geschieht mit dem ins Blut gelangten Gifte? Kreist es längere Zeit mit ihm? Um dies zu entscheiden, wurde versucht, das Blut eines mit Gift durch langsame Infusion gleichsam beladenen Tieres in den Kreislauf eines zweiten einzuführen.

Defibriniertes Blut kann hierzu nicht verwendet werden, weil es nach Untersuchungen von Köhler und später von Moldovan[1]), die ich bestätigen kann, Gerinnung hervorruft und dadurch tödlich wirkt. Ich wählte deshalb Hirudinplasma, dessen relative Ungiftigkeit von dem letztgenannten ebenfalls bereits erwiesen worden ist.

Kaninchen 1800 g. In 45 Min. fließen 14 $cm^3$ 0,9% NaCl mit 12 mg Histamin in Jugularis ein. Tier bleibt völlig munter. Sofort entblutet. Blut in einem mit 0,1 g Hirudin (in Substanz) beschickten Kölbchen aufgefangen, im ganzen 36 $cm^3$, davon 25 $cm^3$ einem zweiten gleichschweren Tiere aus einer Bürette unter Druck mit einem Gebläse rasch in die Jugularis injiziert. Das Tier übersteht den Eingriff reaktionslos. Rechnet man für die Gesamtblutmenge des Tieres I $^1/_{13}$ des Körpergewichts, so hätten in den injizierten 25 $cm^3$ 2,8 mg Histamin, also mehr als die doppelte letale Dose enthalten sein müssen, wenn es nicht, wenigstens teilweise aus dem Blute verschwände.

Die Methode ist zu roh, um über den Gehalt des Blutes an Histamin Näheres auszusagen. Ich folgte deshalb mit Dank einer Anregung von Prof. Heubner, der mich darauf hinwies, daß wir im Uterus des Meerschweinchens ein äußerst empfindliches Reagens auf Histamin besitzen. Dale und Laidlaw[2]) haben entdeckt, daß der nicht schwangere, in $O_2$-durchspülter Ringerlösung überlebende Uterus durch Histamin zur Kontraktion gebracht wird und daß empfindliche Präparate den Reiz selbst noch in einer Verdünnung von $1 : 25 \times 10^7$ beantworten.

Es kam also darauf an, den Gehalt des Blutes an Histamin mit dieser biologischen Methode vor und nach einer langsamen Infusion einer größeren Giftmenge zu ermitteln.

Die Methodik dieser Versuche schließt sich eng an die von Magnus[3]) bei der Registrierung der Darmbewegungen an. Es erübrigt sich, sie näher zu beschreiben.

Benutzt man zum Nachweis von Histamin im Blut Serum, so ist zu bedenken, daß den Untersuchungen O'Connors[4]) zufolge, denen auch Dale und Laidlaw[5]) beipflichten, bei der Gerinnung

1) Köhler, Inaug.-Diss. Dorpat 1877. Moldovan, D. med. Wochenschr. 1910. 52. 2) a. a. O.

3) Pflügers Archiv. 102. 1904; s. auch Fühner in Abderhaldens Handb. d. Bioch. Arbeitsmethoden. Bd. V.

4) Archiv f. exper. Pathol. und Pharmakol. 67.

5) Journal of Physiol. XLV. S. 9.

adrenalinähnlich wirkende Substanzen im Blute entstehen, die wahrscheinlich alle glatten Muskelzellen erregen und in ihrer Wirkungsart große Ähnlichkeit mit Histamin haben. Die Frage war in unserem Falle, ob die Wirkungen beider Substanzen auf den Uterus sich addieren, ob auch kleine Mengen des letzteren neben den Serumsubstanzen nachweisbar sind. Wie Kurve I zeigt, ist dies nicht der Fall, vielmehr üben 3 cm³ Kaninchenserum unter gleichen Bedingungen (Temperatur, Zeit, Wasserwechsel[1]) auf einen in 90 cm³ Lockescher Lösung suspendierten Uterus, dessen Bewegungen auf einer langsam rotierenden Trommel verzeichnet werden, den gleichen Reiz aus wie 3 cm³ desselben Serums + 1/2 cm³ Histamin 1 : 50000, die vorher miteinander gemischt worden sind, mithin ist eine Konzentration von 1 : 4,5 × 10,6, auf die für sich allein der Uterus mit starker Kontraktion reagiert, durch die Serumsubstanzen verdeckt.

Kurve I.

10,45 Uhr 1/2 cm³ Histamin 1 : 50000 zu dem Lockebade (90 cm³) zugesetzt. 10,50 Uhr W = Wasserwechsel.
11,10 Uhr 1/2 cm³ 1 : 50000 + 3 cm³ Serum (vorher in vitro miteinander gemischt), W = Wasserwechsel.
11,37 Uhr 3 cm³ desselben Serums ohne Histaminzusatz.

Immerhin sei bemerkt, daß das Serum eines Kaninchens 15 Min. nach Beendigung einer 1 Stunde 23 Min. währenden intravenösen Infusion von 11,7 mg Histamin etwas schwächer auf den Uterus wirkte als vorher gewonnenes. Einwandfreier ist es, zu diesen Versuchen Hirudinplasma zu benutzen und, weil auch dieses zumeist an sich schon den Tonus des glatten Muskels etwas steigert, am besten Zitrat

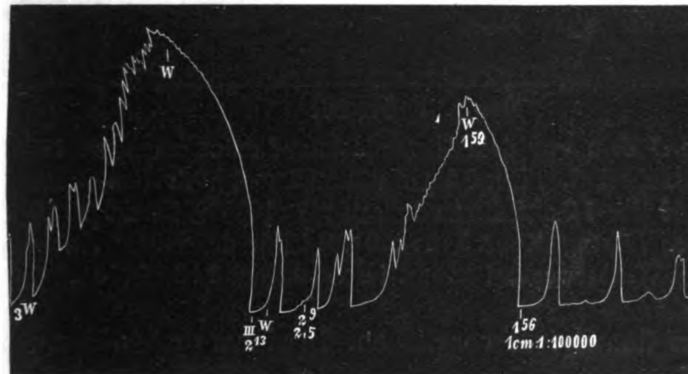
1) Selbstverständlich wurde durch eine einfache Apparatur in diesen und allen folgenden Versuchen dafür Sorge getragen, daß während des Wasserwechsels und Auswaschens der Uterus niemals der Luft ausgesetzt war, sondern stets in der gleichtemperierten Flüssigkeit verblieb.

plasma[1]), welches in den hier angewandten Mengen die Bewegungen des Uterus nicht beeinflußt. Übereinstimmend lassen diese Versuche einen Unterschied zwischen dem Blut vor und nach einer Histamininfusion nicht erkennen (Kurve II). Da nun Histamin auch in geringer Konzentration nachweisbar ist, wenn man es im Reagenzglas mit




Kurve II.

7,43 Uhr 1 cm³ Histaminlösung 1:100000 zu 100 Lockebad (1:10⁷ conc). W = Wasserwechsel, 7,50 Uhr 4 cm³ Zitratplasma nach der Histamininfusion (a); 8,4 Uhr 4 cm³ Zitratplasma vor der Histamininfusion gewonnen (b).




Kurve III.

1,56 Uhr 1 cm³ Histamin 1:100000 zu 100 Bad (Konz. 1:10⁷). 1,59 Uhr W = Wasserwechsel, 2,9 Uhr 2,5 cm³ Zitratplasma. III. 2,13 Uhr 2,5 cm³ Zitratplasma + 1 cm³ Histamin 1:100000 1/4 Stde. vorher bei 40° im Reagenzglas gemischt.

Zitratplasma mischt (Kurve III), so ist zu schließen, daß das langsam in die Blutbahn eingeführte Histamin wenigstens zum größten Teil während der Dauer des Versuchs aus dem Kreislauf verschwindet.

### Versuchsbeispiel.

Kaninchen 2600 g; in 1 1/4 Std. 26 cm³ = 15,7 mg Histamin in die Jugularis eingelaufen. Vor und unmittelbar nach der Infusion Blutentnahme (Jugularis). Das Blut wird in gleichen Teilen 0,9% NaCl-Lösung aufgefangen, die mit 2% Na-Zitrat versetzt ist. Gerinnung bleibt aus. 4 cm³

1) Gewonnen, indem das mit der Spritze entnommene Blut zu gleichen Teilen mit physiologischer NaCl-Lösung gemischt wird, der 2% Na-Zitrat zugesetzt ist.

des abzentrifugierten Plasmas werden zu 100 cm ³ Lockelösung gegeben, in der sich der registrierende Uterus befindet.

Wäre alles injizierte Histamin am Schluß der Infusion noch im Blute gewesen, so würde eine Konz. 1 : 60000 hierdurch hergestellt, die Gesamtblutmenge = $^1/_{13}$ des Körpergewichts gerechnet. Da noch 1 : 10,7 Histamin das benutzte Uteruspräparat eben merkbar erregen, so sind mindestens $^9/_{10}$ der eingeflossenen Giftmenge aus dem Blute verschwunden.

## IV.

Mit der gleichen Methodik wurde auch geprüft, ob das Gift im Harn ausgeschieden wird. Vor Beginn der Histaminzuleitung wurde die Blase mittels Katheter entleert und dieser Harn mit dem während der Infusion und in der anschließenden Stunde gewonnenen in seiner




Kurve IV.

7,22 Uhr 0,5 cm³ Urin vor dem Histamineinlauf entnommen (zu 100 Lockebad), W = Wasserwechsel, 7,30 Uhr 0,5 cm³ während und nach dem Einlauf sezernierten Urins, 7,45 Uhr 1,0 cm³ Histaminlösung 1 : 100000 (Konz. 1 : $10^7$), 7,52 Uhr 2 cm³ derselben Lösung (Konz. 1 : $5 \times 10^6$), 8,4 Uhr desgleichen, ohne vorherigen Wasserwechsel (Konz. im Lockebad 1 : $2{,}5 \times 10^6$).

Wirkung auf den Uterus verglichen. In einem ersten Versuch bestand zwischen den beiden Harnportionen keine Differenz, beide wirkten in den angewandten Verdünnungen nicht erregend; in zwei anderen wirkte der während des Histamineinlaufs abgesonderte Harn wie eine Histaminkonzentration von 1 : $5 \times 10^6$.

Beispiel: 31. X. Kaninchen 2200 g. 12,28 Uhr 15 cm ³ Urin aus der Blase entleert (I). In Jugularis von 12,30 bis 2,16 21 cm ³ 0,9 % NaCl mit 13 mg Histamin eingelassen. Tier munter. Verweilkatheter von 12,30 bis 2,45. 4 cm ³ Urin (II). 0,5 cm ³ von I zu 100 Ringerlösung erregen Uterus nicht wesentlich, 0,5 (II) wie Hist. 1 : $5 \times 10^6$ (s. Kurve IV).

Wenn auch die biologische Methode nicht ausreicht, um in physiologischen Flüssigkeiten wie Harn, Blut usw. Histamin völlig sicher zu identifizieren — was freilich bei den in Frage kommenden minimalen Mengen chemisch kaum möglich sein dürfte —, so ist es hiernach doch äußerst wahrscheinlich, daß Histamin oder ein ihm sehr nahestehendes biologisch gleichartig wirkendes Umwandlungsprodukt desselben bei intravenöser Zufuhr durch den Harn ausgeschieden werden kann. Histamin steht in dieser Hinsicht in einer Reihe mit den nach Ver-

brennungen im Harn erscheinenden giftigen Substanzen, mit Methylguanidin und anderen Körpern, die wegen der Ähnlichkeit des Vergiftungsbildes, welches sie erzeugen, wie das Histamin selbst zum anaphylaktischen Shock in Beziehung gebracht worden sind. Die ausgeschiedenen Mengen sind aber im Verhältnis zu den eingeführten so gering, daß von einer Entgiftung auf diesem Wege nicht die Rede sein kann.

## V.

Zur Erklärung bleibt uns also nur die Annahme: entweder wird das Gift rasch in den Geweben zerstört oder nach Art des Muscarins an den giftempfindlichen Stellen gespeichert und dadurch das die toxische Wirkung verursachende Konzentrationsgefälle von einspülender Flüssigkeit zum Speicherungsort vermindert bzw. aufgehoben. Diese zweite Möglichkeit ist nun experimentell zu prüfen, indem man das Gift aus den Organen zurückgewinnt und zweitens dartut, daß bei wiederholter Vergiftung dieselben Dosen an Wirkungsintensität abnehmen und, wenn man durch allmähliche Giftbeladung ein Speicherungsmaximum erreicht hat, auch große Giftmengen keine Reaktion mehr auslösen. Der erste Weg, die Rückgewinnung, ist mit chemischen Methoden am ganzen Tier unter anderem auch deshalb nicht zu beschreiten, weil Histamin, wie erwähnt, in normaler Darmschleimhaut vorkommt, und mit der biologischen Methode nicht, weil nach Dale und Laidlaw[1]) das Extrakt normaler Organe (spez. glatter Muskeln) reichlich Substanzen enthält, die wie Histamin wirken.

Über Experimente, die den zweiten Weg verfolgen, ist nun, als die vorliegende Arbeit bereits in Gang war, von Fühner anläßlich seiner Untersuchungen über das Pituitrin[2]) kurz berichtet worden. Er registrierte die Wirkung des Pituitrins und Histamins auf Blutdruck und Atmung des Kaninchens und fand, daß bei mehrfacher Wiederholung gleiche Dosen schwächer wirken und daß man sich mit kleinen Mengen beginnend bis zu den an sich stark wirksamen Dosen einschleichen kann, ohne Reaktion zu erzielen. Bezüglich der allgemeinen Vergiftungserscheinungen und der Atmung kann ich bestätigen, daß bei mehrmaliger, in gewissen Zeitabständen wiederholter Injektion untertödliche, an sich wirksame Dosen an Intensität verlieren. Aber man erreicht sehr bald eine Grenze. So übersteht z. B. ein 2000 g schweres Tier nach intravenöser Infusion von 11 mg Histamin in 80 Min. die sofort folgende schnelle Injektion von 1,6 mg gut, während ein

1) a. a. O.

2) Münch. med. W. 1912. 16.

Kontrolltier (2250 g) bereits bei 1,2 mg sogleich unter Atemstillstand und Krämpfen eingeht, und es zeigten sich bei einem Tier (2300 g), dem vorher in halbstündlichen Pausen 0,8, 0,9, 1,0, 1,0, 1,2 mg jeweilig rasch injiziert worden sind, nach akuter Vergiftung mit 2 mg nur mittelschwere Symptome in Gestalt von allgemeiner Schlappheit und etwas Dyspnoe; einer Dose von 5 mg aber erliegt ein Kaninchen (2250 g), dem unmittelbar zuvor in 70 Min. 12 mg in die Vena jugularis eingeflossen sind, sofort unter Krämpfen. Freilich kann man hier einwenden, durch eine Vorbehandlung mit 12 mg werde in der Zeit der Infusion trotz des Verschwindens des Giftes aus dem Blute ein Speicherungsmaximum nicht erreicht, zumal da das ziemlich rasche Abklingen der erzielbaren Resistenzerhöhung, die bereits am nächsten Tage wieder verschwunden ist und nach Fühner sogar einer gewissen Überempfindlichkeit Platz machen soll, für eine allmähliche Zerstörung des Giftes im Körper spricht.

Zur Entscheidung der Frage, ob eine Resistenzerhöhung oder eine Potentialwirkung vorliegt, erscheint die Beobachtung am Gesamtorganismus und auch die Blutdruckmessung beim Kaninchen nicht sehr geeignet, da Atmungs- und Kreislaufswirkung des Histamins sich gegenseitig stark beeinflussen und, wie Dale und Laidlaw gezeigt haben, bei verschiedenen Tieren je nach Umständen (z. B. Dauer der Narkose, die Fühner angewendet hat) schwankende Ausschläge ergeben. Ich prüfte deshalb diese Fragen am isolierten Meerschweinchenuterus.

Es sind zu derartigen Versuchen nur solche Uteri brauchbar, deren spontane Bewegung über lange Zeit gleichmäßig verläuft. Dies zu erzielen, ist mir trotz Beachtung aller Kautelen, wie Temp.-Konstanz, gleichmäßige $O_2$-Durchströmung, nur an einem Teil der Präparate gelungen. Auch Variationen in der Zusammensetzung der Lockeschen Lösung besserten nichts, insbesondere erwies sich die für Experimente am Darm so erfolgreich benutzte Tyrodesche Lösung der Lockeschen[1]) nicht überlegen, welch letztere ich denn auch später ausschließlich verwendete. Weitere die Beurteilung erschwerende Momente sind: der Wechsel der Empfindlichkeit zwischen verschiedenen Uteris und auch am selben Präparat innerhalb weniger Stunden. Gravide Uteri habe ich wegen ihrer in der Regel besonders starken Tonus- und Rhythmusschwankungen nie gebraucht.

Zum Vergleich verschiedener Reizerfolge unter wechselnden Bedingungen erscheint es nötig, sich in der Wahl der Reizgröße in der Nähe des Schwellenwertes zu halten, weil in diesem Bereiche Variationen der Reizgröße an sich schon größere Ausschläge ergeben als bei starken Reizen. Da stärkere Reize viel langsamer abklingen als schwache, ist bei ihrer

1) Ich verwandte schließlich wie üblich: 0,9% NaCl, 0,042% KCl, 0,024% $CaCl_2$, 0,03% $NaHCO_3$, 0,1% Traubenzucker.

Verwendung auch vielmehr mit den störenden, spontanen Veränderungen zu rechnen, welche in den überlebenden Organen innerhalb wechselnder Zeiträume vor sich gehen.

Konzentrationen von $1:10^7$ Histamin (Roche) fand ich an nicht graviden Organen stets wirksam, meist auch $1:2\times10^7$ und $1:4\times10^7$, zuweilen ergaben auch Verdünnungen von $1:20\times10^7$ noch eben merkliche Ausschläge. Einen ungefähren Einblick in den Wechsel der Empfindlichkeit desselben Präparates erhält man durch Beobachtung der Größe und Art der Spontanbewegungen des Organs, die ja offenbar Reaktionen auf Reize sind, welche teils von außen, bei Konstanz aller äußeren Bedingungen stets gleichmäßig einwirken, teils in ihm selbst entstehen. Will man zwei Reizerfolge quantitativ vergleichen, so wird man nur zeitlich nahe beisammen liegende und auch nur solche wählen können, die bei gleichem Spannungszustand auf den Muskel eingewirkt haben; falls die Versuche über längere Zeit ausgedehnt werden müssen, wird es nötig sein, sich einen Einblick in die Lebensfähigkeit des isolierten Organs zu verschaffen, indem man das Verhältnis von Reizerfolg zur jeweiligen Größe der Spontanbewegung des Uterus am selben Präparat abschätzt. Natürlich kann es sich hierbei nur um eine annähernde Bewertung handeln und nur große, durch zahlreiche Kontrollversuche sichergestellte Ausschläge dürfen berücksichtigt werden.

Es gelingt nun am Uterus wie am ganzen Tier, sich durch langsame Giftzuleitung bis zu bei schneller Zugabe wirksamen Dosen einzuschleichen, ohne einen Reiz zu setzen. Kurve V zeigt, daß eine Konzentration $1:10^7$ in der Flüssigkeit in 1 Std. 23 Min. hergestellt[1]), den Gesamttonus des Muskels unbeeinflußt läßt, während die gleiche Giftmenge, schnell hinzugefügt, eine wesentliche Verkürzung hervorruft.



Kurve V.

1,10 Uhr 9 cm³ Histamin, $1:10^6$ zu 90 cm³ Lockebad, 1,25 Uhr W = Wasserwechsel, 1,27 Uhr B. E. Beginn des Einschleichversuchs, 2,34 Uhr Trommelwechsel, 2,50 Uhr Ende des Einschleichversuchs, Konz. 1:10,7 durch langsame Zugabe von 9 cm³ erreicht.

1) Die in diesem Versuche eingehaltene Zuflußgeschwindigkeit kann wesentlich gesteigert werden, ohne Änderung des Resultates, bei verschiedenen Präparaten bis zu verschiedenem Grade.

Weiter kann man feststellen, daß der Erfolg schwacher Histaminreize trotz dauernder Anwesenheit des Giftes bald abklingt und daß, wie aus Kurve VI ersichtlich, normale Bewegungen sich wieder einstellen. Es ist dies, wie hinzugefügt werden muß, allerdings nicht ganz regelmäßig der Fall.

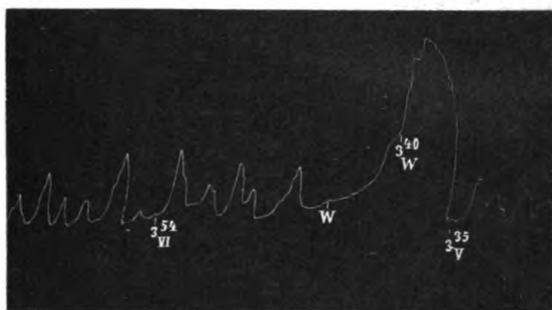


Kurve VI.
7,45 Uhr 1 cm³ Histamin 1:100000 zu 100 cm³ Lockebad, 7,52 Uhr, w = Wasserwechsel, 8,5 Uhr 1 cm³ derselben Histaminlösung, 8,50 Uhr W; 8,59 Uhr 1 cm³ Histaminlösung wie früher, 9,6 Uhr W.

Unter einer großen Zahl von Präparaten habe ich vereinzelte Exemplare getroffen, deren Tonus nach einem schwachen Histaminreiz über lange Zeit erhöht blieb und erst beim Wasserwechsel wieder absank, und ferner solche, die zwar nach der ersten Erregung durch Histamin wieder zur Anfangsspannung zurückkehrten, aber dann doch, solange sie in der Giftlösung hingen, beträchtlich stärkere und lebhaftere Bewegungen ausführten als in gewöhnlicher Lockelösung. Das Verhalten der Mehrzahl, das Kurve VI darstellt, tritt mit um so größerer Konstanz ein, je regelmäßiger bereits vor dem Giftzusatz der Rhythmus der Kontraktionen ist, so daß die Ausnahmen wohl Fälle darstellen, in denen wegen der Instabilität der Zustände des Organs selbst die Reizwirkung des Giftes nicht rein zur Geltung kommt. Es ist von vornherein unwahrscheinlich, daß in der kurzen Zeit, in der ein schwacher Histaminreizerfolg abläuft (in Kurve VI 10 Min.), das Gift quantitativ zerstört wird. Wäre die Unwirksamkeit des Giftes im Einschleichversuch durch seine »Zerstörung« bedingt, so müßte es bei guter Umrührung der Flüssigkeit, für die in den folgenden Versuchen der durchperlende Sauerstoff stets sorgte, aus der Salzlösung etwa in einer Zeit verschwinden, die der zum Einschleichen nötigen gleichkommt.

Um eine Änderung des Gehalts einer Giftlösung festzustellen, werden zwei kräftige Uteri in 60 cm³ stark von $O_2$ durchperlter und von Zeit zu Zeit mit dem Glasstab umgerührter Lockelösung mit einem Histaminzusatz 1 : 200000 bei 38° gelegt und in Zeitabständen von $^1/_2$ bis 6 Stunden je 4 cm³ entnommen und einem zweiten Lockebade von 100 cm³ zugesetzt (also eine Verdünnung von $1 : 5 \times 10^6$ hergestellt), in dem ein schreibender Uterus

als Testpräparat suspendiert ist. Gleichzeitig wird geprüft, ob zwei gleiche Uteri unter den nämlichen Bedingungen (nur ohne Histamin) etwa Substanzen abgeben, die auf andere Uteri erregend wirken, wie dies kürzlich Weiland für den Darm gezeigt hat, und drittens wird eine gleichkonzentrierte Histamin-Locke-Lösung bei gleicher Temperatur von $O_2$ durchströmt, um eine eventuelle Veränderung des Giftes durch diese Faktoren auszuschließen.



Kurve VII.

In 60 $cm^3$ Histaminlösung 1 : 200 000: 2 Uteri 3 Stunden aufbewahrt (38°; $O_2$). 3,35 Uhr 4 $cm^3$ entnommen und zu dem Lockebad (100 $cm^3$) zugesetzt, in dem sich der schreibende Testuterus befindet (V). — 2 Uteri im gleichen Volumen Lockelösung ohne Histamin $2^1/_2$ Stde. 3,54 Uhr 4 $cm^3$ entnommen und geprüft wie oben (VI).

Resultat des Versuchs (Kurve VII und VII a): Die mit zwei Uteris behandelte Giftlösung nimmt auch in sechs Stunden nicht an Stärke ab, ebensowenig die Histaminlösung ohne Uteri; unter den hier beobachteten Bedingungen können uteruserregende Substanzen in dem Salzbade auch nach mehrstündigem Verweilen der Uteri in ihm nicht nachgewiesen werden. Die Histaminkonzentration war in diesem Versuche weit höher als in den Einschleichversuchen. Das Ergebnis ändert sich aber nicht, wenn man zwei Uteri auf 120 $cm^3$ einer Lösung Histamin $2,5 \times 10^6$ einwirken und nach $1^1/_2$ und 3 Stunden ihren Gehalt am Testpräparat prüft. Auch hier zeigt sich keine Abnahme, ebensowenig bei noch größerer Verdünnung.

Beispiel (Kurve VIII): Kräftiger Uterus in 100 $cm^3$ Locke + $1:10^7$ Histamin von 5—6,22 Uhr p. m. 6,22 Uhr Bad abgelassen und zur Sterilisation aufgekocht. Am nächsten Tage Prüfung an sehr empfindlichem Testuterus: zu 100 $cm^3$ Bad abwechselnd 20 $cm^3$ der Lösung vom Vortage (III, IV, V der Kurve) und 20 $cm^3$ einer frischen Histaminlösung $1:10^7$ zugegeben (Temp. aller Lösungen 38°), also Verdünnung $1:6 \times 10^7$. Obwohl auf kleinere Unterschiede der Kontraktionsgröße nie Wert gelegt werden darf, ist doch auffällig, daß zweimal die vorbehandelte Lösung vom Vortage einen ein wenig stärkeren Reiz darstellte als die frische Histaminlösung. Vielleicht sind, obwohl in oben erwähnten Experimenten umsonst danach gefahndet wurde, ganz geringe Mengen erregender Substanzen aus dem ersten Uterus ausgetreten, die sich bei der hohen Empfindlichkeit des Testpräparates bemerkbar machen. Daß solche Substanzen wenigstens unter Umständen zuweilen auftreten (vielleicht aus trotz Abwaschens nicht entfernten Blutresten in den Organen?), dafür spricht auch die Abnahme des Tonus, welche bei manchen Uteris lediglich Wasserwechsel erzeugt.

Eine Zerstörung des Histamins durch den überlebenden Uterus läßt sich somit nicht nachweisen. Ebenso sprechen diese Befunde gegen die Annahme, daß das Histamin in dem giftempfindlichen Organ gespeichert wird. Denn auch dann, wo ja die Verteilung zwischen Zelle und umgebendem Medium, wie beim Muscarin, sehr zugunsten der Zelle ausfällt, müßte sich eine Abnahme des Giftes in der Außenflüssigkeit nach längerer Einwirkung auf den Uterus bemerkbar machen, was sich aber tatsächlich nicht beobachten läßt. Damit ist natürlich nicht gesagt, daß das Gift überhaupt nicht in den Uterus eindringt. Wenn man nicht die Lebensfähigkeit des überlebenden Organs gefährden will, bringt es die obige Versuchsanordnung mit sich, daß das Volumen des kleinen Meerschweinchenuterus gering ist gegenüber dem des Lockebades. Bei einem Verteilungsverhältnis zwischen Salzlösung und Uterus von 1:1 z. B. würde der Giftverlust der Flüssigkeit bereits weit in die Fehlergrenze der Methode fallen. Nur wenn durch Zerstörung des Giftes im Organ stets neue Mengen in dieses einwandern oder durch Speicherung in ihm ein großer Teil des Giftes der Außenflüssigkeit entzogen wird, kann nach längerer Zeit das Verschwinden im Außenwasser meßbar werden.

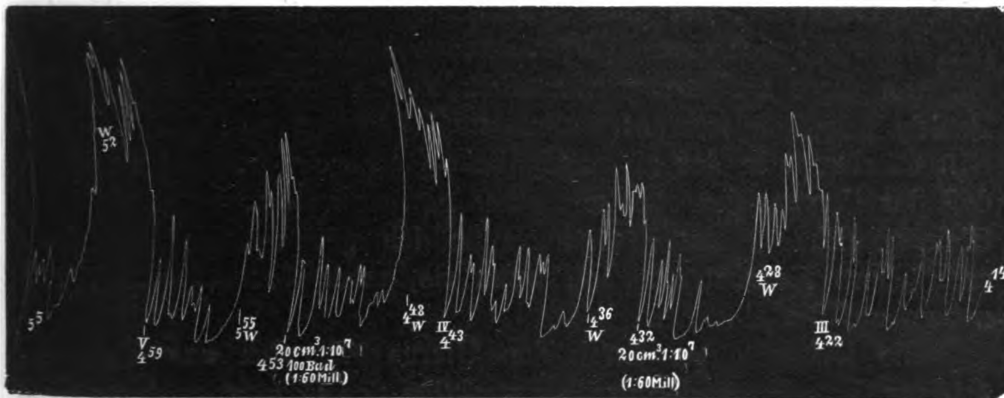


Kurve VIIa.

1,2 Uhr I: 2 Uteri in 60 $cm^3$ Histaminlösung 1:200000. $1^1/_4$ Stde. Dann 4 $cm^3$ entnommen und zu 100 $cm^3$ Lockebad zugesetzt. 1,14 Uhr II: Histamin 1:200000 $1^1/_4$ Stde. bei 38° unter $O_2$-Durchleitung. Davon 4 $cm^3$ entnommen und wie I geprüft. 1,33 Uhr III: Uteri wie bei I, 4 $cm^3$ nach $5^3/_4$ Stdc. entnommen. 1,50 Uhr IV: 120 $cm^3$ Histamin-Lockelösung $1:2{,}5\times10^6$ $1^1/_4$ Stde. bei 38° unter $O_2$-Durchleitung. Davon 60 $cm^3$ zu 60 $cm^3$ Lockebad, in dem der Testuterus suspendiert ist, zugesetzt, so daß Konz. $= 1:5\times10^6$. V. Dieselbe Histaminlösung $(1:2{,}5\times10^6)$ mit 22 Uteris $1^1/_2$ Stde. behandelt. Dann 60 $cm^3$ entnommen und wie bei IV verfahren.

Die Annahme einer Giftspeicherung macht weiterhin auch folgender Versuch unwahrscheinlich: Gibt man nach dem Abklingen eines schwachen Reizeffektes dieselbe Giftdosis von neuem hinzu,

ohne die Flüssigkeit zu wechseln, so ist die Wirkung bei dieser (s. Kurve IV) und allen folgenden Wiederholungen nicht schwächer als das erstemal, solange, aus den Spontanbewegungen und der Reaktionsfähigkeit des Organs gegen andere Reize (Dehnung, Temperatur) zu schließen, seine Lebensfähigkeit nicht gelitten hat. Ja an manchen Präparaten kann die zweite und dritte Zugabe gleicher Giftmengen stärkere Kontraktion hervorrufen als die erste. Es bleibt offen, ob dies auf einer wachsenden Empfindlichkeit des Organs in




Kurve VIII.

S. Text S. 89. Bei III, IV, V Zugabe von je 20 cm³ der vorbehandelten Lösung, 4,32 Uhr und 4,53 Uhr Zugabe von je 20 cm³ Histamin-Lockelösung 1 : 10,7 (zu 100 cm³ Lockebad).

den ersten Stunden nach seiner Isolierung beruht. Die Beurteilung der Ausschläge bei mehrfach wiederholtem, gleichem Giftreiz ohne Wechsel des Lockebades ist insofern erschwert, als bei späteren Reizen (zuweilen schon beim dritten) der Uterus in der Regel langsamer, oder in der möglichen Beobachtungszeit auch gar nicht, zu seinem Anfangstonus zurückkehrt, die Reizwirkung mithin scheinbar viel länger anhält. Jedenfalls aber nimmt sie bei dieser Versuchsanordnung nie wesentlich ab oder verschwindet gar völlig, was der Fall sein müßte, wenn eine einem Maximum zustrebende Speicherung in der Zelle einträte und damit das Konzentrationsgefälle sich dem Nullwert näherte. Es könnte in diesen Versuchen eine Speicherung bei der hohen Empfindlichkeit des Uterus gegen geringe Giftquanten dem Nachweis entgehen, wenn das Organ sehr viel mehr Gift zu speichern vermöchte als zur Auslösung eines Reizerfolges oder einiger weniger nötig ist. Diese Möglichkeit wird aber dadurch ausgeschlossen, daß, wie oben gezeigt (s. Kurve VIII), auch bei längerer

Einwirkung sehr kleiner Giftmengen höchstens ein geringer Teil in den Uterus eindringt.

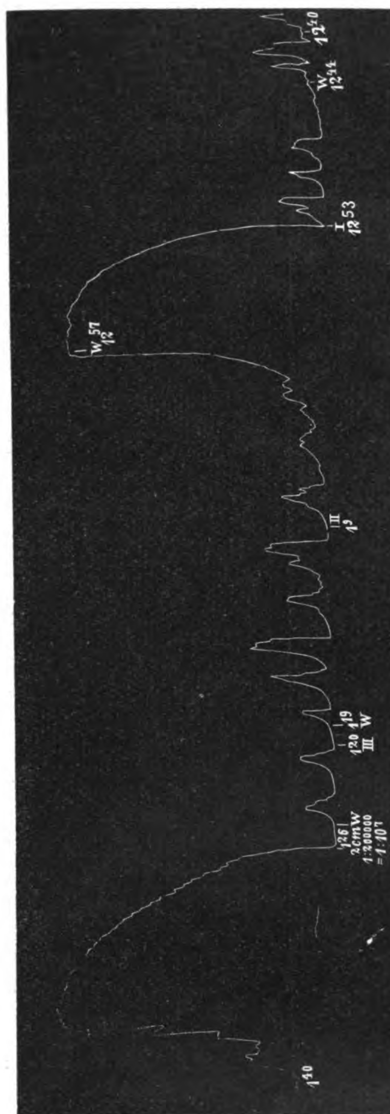
Halten wir an der Hypothese, daß die Reizwirkung an das Potentialgefälle gebunden ist, fest und fragen, warum am Ende eines Einschleichversuches oder nach Ablauf eines schwachen Reizerfolges (s. Kurve VI) das Gift, welches sich zweifellos noch zum größten Teil in der den Uterus umspülenden Flüssigkeit befindet, unwirksam ist, so müssen wir annehmen, daß ein Gleichgewicht eingetreten ist, und daß bei Wiederholung desselben Giftreizes ohne Wasserwechsel stets wieder ein neues, der höheren Außenkonzentration entsprechendes Gleichgewicht sich einstellt bzw. angestrebt wird.

Um diese Auffassung wahrscheinlich zu machen, müssen zwei Punkte bewiesen werden: erstens muß dargetan werden, daß das Gift überhaupt in das giftempfindliche Organ einwandert, zweitens, daß der Uterus, der sich mit einer gewissen Giftkonzentration ins Gleichgewicht gesetzt hat, unempfindlich gegen diese und jede schwächere Konzentration ist, wenn sie, nach Wasserwechsel, von neuem auf ihn einwirkt.

Die Giftaufnahme durch den Uterus läßt sich aus oben erörterten Gründen weder durch Extraktion des Organs noch an dem Verschwinden des Giftes aus dem Lockebade feststellen. Es blieb also nur übrig, zu versuchen, ob der Wiederaustritt des Histamius aus dem Organ nachzuweisen sein würde, wenn man es in reine Lockesche Flüssigkeit zurückbringt, nachdem es sich längere Zeit in einer Giftlösung befunden hat. Dies setzt voraus, daß das Einwandern und der Eintritt des Gleichgewichts ein reversibler Prozeß ist. Da, wenn überhaupt, so nur ein kleiner Bruchteil der Gesamtgiftmenge aufgenommen wird, so war, zumal bei der abermals eintretenden Verdünnung durch den Wiederaustritt in die giftfreie Salzlösung, ein Auffinden der erst ein-, dann wieder ausgewanderten Giftmenge nur zu erwarten, wenn man den Uterus mit relativ hohen Dosen behandelte.

Beispiel (Kurve IX). Kräftiger Uterus. Von 3,30 bis 5 Uhr in 20 cm$^3$ Lockelösung bei 38° unter $O_2$-Zufuhr mit 1,5 mg Histamin zusammengebracht. 5 Uhr herausgenommen und schnell in warmer Lockelösung dreimal abgespült (Dauer etwa $^1/_2$ Min.). Die 1. und 2. Abspülwasserportion = je 100 cm$^3$, die 3. = 6 cm$^3$. Der Uterus wird darauf in 20 cm$^3$ reine Lockelösung (38°, $O_2$) zurückgebracht und darin von 5 bis 6,30 Uhr belassen. Alsdann wird das Wasser abgelassen (= I der Kurve) und ebenso wie das 3. Abspülwasser (= III der Kurve) am Testuterus auf seinen Histamingehalt geprüft. Um andere ev. aus dem Uterus ausgetretene, das Testobjekt erregende Substanzen auszuschließen,

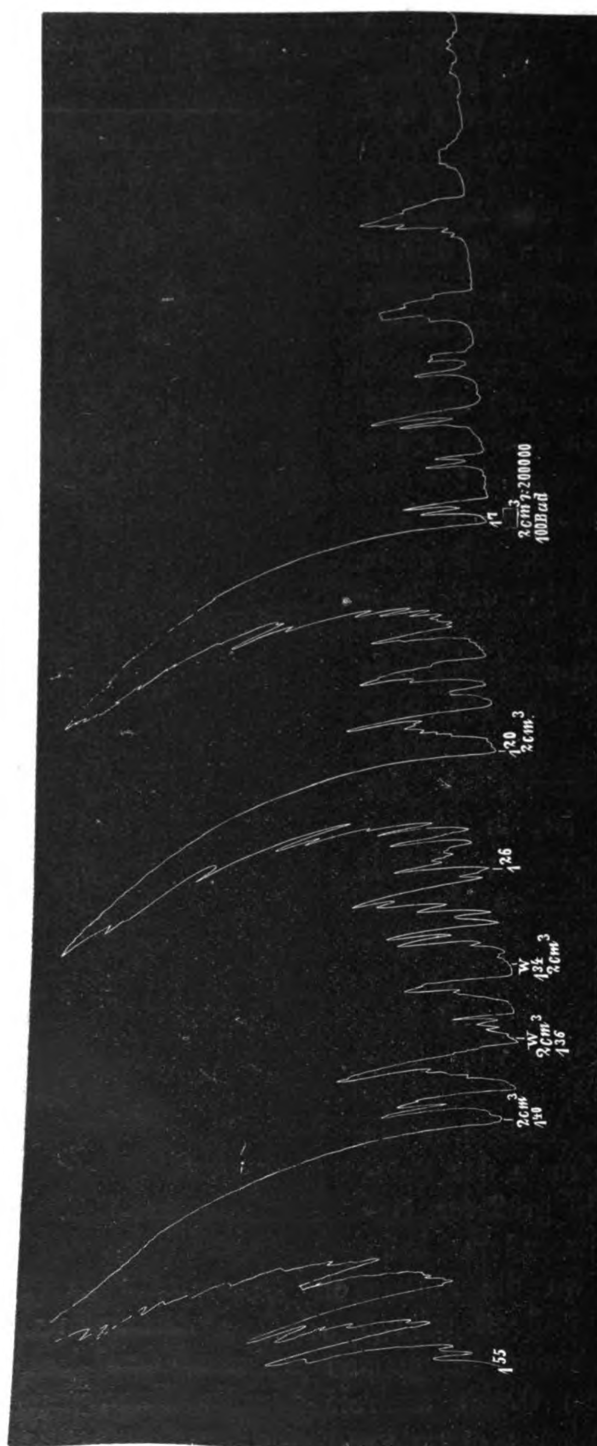
wird nach mehrfachem Auswaschen des Gefäßes der Uterus von 5,30 Uhr bis 1,30 Uhr in 20 cm³ Lockelösung unter den früheren Bedingungen aufbewahrt und die Wirkung dieser Flüssigkeit auf den Testuterus festgestellt (= II der Kurve).



Kurve IX cf. Text S. 92.
1,26 Uhr 2 cm³ Histamin 1:200000 zu 100 cm³ Lockebad (Konz. 1:10,7).

**Resultat:** Das Abspülen war genügend, denn in der dritten Portion fehlt Histamin; dagegen ist aus dem giftbeladenen Uterus reichlich Histamin ausgetreten. Eine Verwechslung mit anderen Uterus-erregenden Substanzen liegt nicht vor, denn unter den obwaltenden Bedingungen läßt sich nicht nachweisen, daß solche aus dem Uterus in die Salzlösung übergehen.

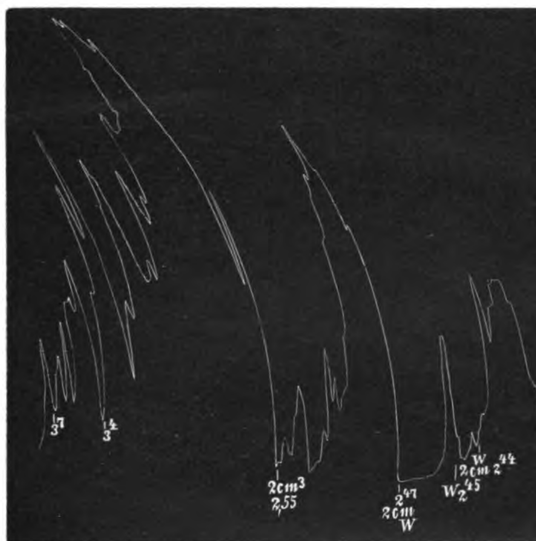
Will man den zweiten Punkt prüfen, nämlich ob ein giftbeladener Uterus unempfindlich gegen die Konzentration der Außenflüssigkeit ist, mit der er sich ins Gleichgewicht gestellt hat, so ist folgendes zu bedenken: der Eintritt kleiner Giftmengen vollzieht sich, wie der rasche Ablauf schwacher Reizerfolge lehrt (s. Kurve VI), offenbar recht schnell, aller Wahrscheinlichkeit der Austritt in das relativ große Volumen der Salzlösung mit noch größerer Geschwindigkeit, besonders beim Wasserwechsel, wo die Flüssigkeit fortwährend in Bewegung ist. Man wird also äußerst schnell arbeiten müssen und, da unvermeidlicherweise kleine Giftquanten während des Auswaschens des Gefäßes aus dem Organ austreten, volle Unempfindlichkeit nur gegen Konzentrationen erwarten dürfen, welche etwas schwächer als die sind, die vorher bis zum Eintritt des Gleichgewichts auf den Uterus eingewirkt hat. Kurve X gibt einen solchen Versuch wieder:



Kurve X.

1,7 Uhr werden zu dem Lockebad (100 cm³), in dem der Uterus suspendiert ist, 2 cm³ einer Histaminlösung 1 : 200000 zugegeben, also eine Konzentration 1 : 10⁷ hergestellt. Die Reaktion des Uterus ist in etwa

6 Minuten abgelaufen, er bewegt sich dann ungefähr wieder wie vor der Reizung. 1,20 Uhr die gleiche Dosis zugefügt, Konzentration im Lockebade nunmehr $1:5\times10^6$. Der Ausschlag gleicht dem ersten, nach etwa 6 Min. ist abermals ein Gleichgewicht eingetreten. 1,34 Uhr wird die Lockesche Lösung mehrfach so schnell als möglich gewechselt, ohne dabei den Uterus Temperaturreizen auszusetzen, und sofort wieder durch Zugabe von 2 $cm^3$ Histamin 1 : 200000 die Giftkonzentration $1:10^7$ hergestellt. Sie übt jetzt nicht die geringste Wirkung auf den Uterus aus. 1,36 Uhr wird das gleiche wiederholt; auch hier keine oder doch höchstens ganz schwache Reaktion. 1,40 Uhr werden ohne voraufgegangenen Wasserwechsel abermals 2 $cm^3$ Histaminlösung zugesetzt, die Konzentration also (wie 1,20 Uhr) auf das Doppelte erhöht. Wie zu erwarten, reagiert darauf der Uterus in etwa gleichem Maße wie früher. In einem auf der Kurve nicht mehr sichtbaren Teile des Versuchs wird weiterhin derselbe Uterus von 2,7 Uhr an bis 2,44 Uhr mit einer Giftlösung $1:5\times10^6$ behandelt, darauf (s. Kurve XI) 2,44 Uhr schnell die Flüssigkeit gewechselt und die Konzentration $1:10^7$ wieder hergestellt: keine Wirkung auf den Uterus. 2,45 Uhr gründliche Auswaschung mit Lockescher Lösung. 2 Min. später ist nach abermaligem Wasserwechsel bereits wieder Empfindlichkeit gegen die Konzentration $1:10^7$ eingetreten. Die Reaktion fällt allerdings noch etwas schwächer aus als früher und als 2,55 Uhr nach nochmaliger Zugabe derselben Giftmenge (Konzentration $1:5\times10^6$).



Kurve XI.

Das Gift tritt, wie hieraus hervorgeht, sehr rasch wieder aus dem Organ aus, wenn die Konzentration in der umspülenden Flüssigkeit abnimmt. In der Reizwirkung stehen sich Ein- und Austritt nicht gleich. Nur ersterer erregt. Die Richtung des Potentialgefälles ist also physiologisch von Wesenheit.

## VI.

Die Befunde am ganzen Tier und am isolierten Uterus stehen teilweise in einem gewissen Gegensatz: am Tier wird bei wiederholter Vergiftung die Resistenz in gewissem Betrage erhöht, und das Gift verschwindet bei langsamer Zufuhr aus der Blutbahn — beim Uterus fehlt diese Abnahme der Wirkung nach mehrfacher Reizung

(ohne Wasserwechsel), es stellt sich, wenigstens bei Giftmengen, die sich von den Werten der Reizschwelle nicht zu weit entfernen, Gleichgewicht gegen jede beliebige Konzentration ein, wobei nur ein Bruchteil der Giftmenge in das Organ einwandert, so daß die Außenflüssigkeit nicht nachweislich ärmer an Gift wird. Übereinstimmend aber ist bei beiden die Reizwirkung eine Funktion der Geschwindigkeit, mit der eine bestimmte Giftmenge zugeführt wird. Die Unterschiede lassen sich durch die Annahme erklären, daß das Verteilungsverhältnis des Histamins zwischen den in Frage kommenden giftempfindlichen Organen im Gesamtorganismus einer- und dem isolierten Uterus andererseits verschieden ist. Wir dürfen deshalb die Auffassung, daß die Giftwirkung an das Konzentrationsgefälle gebunden ist, die am besten alle am isolierten Uterus gemachten Beobachtungen erklärt, wohl mit Recht auch auf die am ganzen Tier erhobenen Befunde übertragen.

## IV.

Aus dem Pharmokologischen Institut der Universität Tübingen.

# 9. Jacobj: Die Wirkung der Nitrite auf die Körpertemperatur des normalen und des durch Gehirnreizung hyperthermisch gemachten Kaninchens.

Von

**Emanuel Krauss,**
Medizinalpraktikant aus Korntal.

---

Im gleichen Sinne wie für die Antithermika der Antipyringruppe und das Morphin von Schmiedeberg und seinen Schülern eine Narkose des sogenannten Wärmezentrums angenommen wird, hat Prof. Jacobj darauf hingewiesen, daß auch die Nitrite als derartige Narkotika aufgefaßt werden können. Die dieser Annahme zu Grunde liegenden Versuche Jacobjs sind im Sitzungsbericht der Münchener Medizin. Wochenschrift vom 4. April 1911 kurz mitgeteilt und hatten ergeben, daß die am Kaninchen durch den sogenannten Wärmestich erzeugte Hyperthermie bereits durch sehr kleine Gaben der Nitritverbindungen herabgesetzt werden kann, sei es, daß man diese durch Inhalationen des Amylnitrits oder in Form subkutaner Injektionen als Natrium nitrosum den Tieren beibringt.

Da diese damals angestellten Versuche nur zum Zweck der Orientierung ausgeführt worden waren, so schien es wünschenswert auf Grund größerer Versuchsreihen die Nitritgruppe in ihrer Wirkung auf die Wärmeregulation eingehender zu untersuchen. Prof. Jacobj veranlaßte mich deshalb die Wirkung des Amylnitrits und Natrium nitrosum auf die Körpertemperatur des Wärmestich-Kaninchens genauer festzustellen.

Da die Nitrite auf die Körpertemperatur in sehr verschiedener Weise einzuwirken vermögen, so mußte zunächst, um einen klaren Einblick der verschiedenartigen in Frage kommenden Wirkungsmechanismen zu gewinnen, die Wirkung dieser Substanzen auf die Temperatur normaler Tiere geprüft werden und, da hierbei zu erwarten stand, daß die Temperaturausschläge vielfach nur sehr gering sein würden, so sollte zunächst, um ein Urteil über die Größe der bei unseren Versuchen in Frage kommenden Fehlerquellen zu gewinnen,

nochmals festgestellt werden, in welchem Umfang und unter welchen Bedingungen am normalen Tiere kleinere Temperaturschwankungen auftreten können.

Hinlänglich bekannt ist es, daß die Resultate der Messungen sehr verschieden ausfallen können; je nachdem, wieweit das Thermometer in den Darm eingeführt wird, vor allem, ob das Quecksilbergefäß zum Teil noch im Beckenring oder vollständig in der Bauchhöhle dabei liegt, und daß deshalb für gesicherte gleichmäßige Resultate auch gleichmäßig tiefe Einführung des Thermometers und zwar bis in die Bauchhöhle unerläßlich ist.

Bei den vorliegenden Versuchen benützten wir deshalb stets die im Straßburger pharmakologischen Institut eingeführten Winkelthermometer, deren einer 10,5 cm langer Schenkel stets genau bis zur Knickung ins Rectum eingeführt wurde. Als Endresultat der Messung wurde stets der Höchststand des Quecksilberfadens angesehen, auf welchen bekanntlich in der Regel nach kurzem Verweilen eine geringe Senkung des Quecksilbers erfolgt, offenbar infolge der durch die Abkühlung der Schleimhaut eintretenden Gefäßkontraktion.

Um Anhaltspunkte zu gewinnen für die Größe der im Laufe des Tages normaler Weise am Kaninchen auftretenden Temperaturschwankungen, wurde eine Reihe normaler Tiere, welche tagsüber kein Futter erhielten, zwischen 8 Uhr morgens und 8 Uhr abends stündlich gemessen. Es ergaben diese Messungen, in Uebereinstimmung mit den Angaben v. Krehls und seiner Schüler, daß die Körpertemperatur des Kaninchens im allgemeinen eine geringe Steigerung im Laufe des Tages aufweist, die indessen nur 0,2 Grad bis 0,5 Grad beträgt, wobei die Kurven stets flach verlaufen.

Daß die Körpertemperatur des normalen Kaninchens sich im Sinne einer Steigerung durch Bewegungen des Tieres ändert und auf Grund der vermehrten Wärmeproduktion verändern muß, ist bekannt, und ebenso, daß die Temperatur eine Verminderung erfährt, sobald das Tier aus der normalen Hockstellung in eine abnorme, den Bauch der Luft frei aussetzende oder einer Wärme gut leitenden Unterlage in erheblicher Ausdehnung anliegende Stellung für längere Zeit übergeht. Wie wir zeigen konnten, genügt aber auch schon die bloße innige Berührung anderer größerer Körperflächen, z. B. der Flanken mit gut wärmeleitendem Material, wie es die Wände der Metallkäfige darstellen, um die Temperatur herabzusetzen. Schwankungen der Temperatur der Zimmerluft dahingegen erwiesen sich auch in unseren Versuchen, wie bei v. Krehl, in recht weiten Grenzen als ohne merklichen Einfluß. Dahingegen können durch die Nahrungs-

aufnahme, vor allem z. B. durch das Fressen kalten Futters (Rüben) eventl. recht erhebliche acute Temperaturschwankungen entstehen. Das Futter wurde deshalb unseren Tieren, die sich im Versuch befanden, wie schon erwähnt, nur abends, nicht aber Tags während des Versuches gereicht, Die genannten Fehlerquellen gelang es uns so in unseren Versuchen auf ein Geringes herabzusetzen. Die Bewegungen der Tiere vor der Messung verhinderten wir dadurch, daß die Tiere, nachdem sie vorsichtig auf ein Tuch gesetzt und in dieses unter Bedeckung der Augen fest eingewickelt waren, unter den Arm genommen, und dann das Thermometer vorsichtig eingeführt wurde.

Zur Veranschaulichung der von uns in eben erwähntem Sinne konstatierten Fehler mögen die folgenden kurzen Angaben dienen.

Ein normales Kaninchen mit Körpertemperatur 39,5 Grad wurde in einem oben offenen, niederen Blechkasten mit doppelter Wandung, dessen Hohlraum mit Wasser von 17 Grad C. gefüllt war, gebracht. Es wurde während 5 Minuten in normaler ruhiger Hockstellung darin gelassen, worauf die sofortige Messung 39,1 Grad, also ein Absinken der Temperatur um 0,4 Grad ergab.

Ein normales Kaninchen, Temperatur 39,2 Grad, wurde 5 Minuten lang auf dem Boden eines Blechkäfigs ausgestreckt gehalten, sodaß der Bauch der Blechunterlage auflag, darauf fiel die Temperatur auf 39,0 Grad herab, also um 0,2 Grad. Es sei bemerkt, daß wir gelegentlich beobachteten, daß auch ganz normale Tiere sich auf den Bauch zeitweilig ausgestreckt hinlegen. Es ist deshalb nötig die Tiere vor dem Messen etwa 10 Minuten zu kontrollieren, ob sie normale Sitzstellung einnehmen. Hier möge auch erwähnt sein, daß, die Konstruktion der üblichen, auch von uns benutzten Blechkäfige mit einem Abflußrohr am Boden und Drahtgitterauflage, Störungen der Temperatur dadurch bedingen kann, daß der von unten durch das Abflußrohr nach oben streichende Luftzug den kälteempfindlichsten Teil des Kaninchens, den Bauch, trifft, und so auch bei Hockstellung zur Abkühlung zu führen vermag. Um dies zu vermeiden, wurde das Abflußrohr des Käfigs unten durch Eintauchen in Wasser syphonartig verschlossen. Die Wände des Käfigs wurden mit Wellpappe ausgelegt, um auch seitlich größere Wärmeverluste zu vermeiden. Daß solche auftreten können, mögen folgende Angaben lehren.

Die Temperatur eines normalen Kaninchens bei ruhiger Hockstellung im unten geschlossenen Blechkäfig war trotz wechselnder Temperatur des Raumes (zwischen + 19 Grad und + 9 Grad) konstant 38,6 Grad. Sie fiel aber, während das Tier sich seitlich platt an die Blechwand des Käfigs andrückte, wozu dieses eine Tier be-

sondere Neigung zeigte, binnen einer halben Stunde auf 38,3 Grad, also um 0,3 Grad herab. Daraufhin wurde das Tier in einen Holzkasten gesetzt, der gerade seiner Größe angepaßt war, und in dem es keineswegs eingezwängt, sondern sehr bequem hockend saß; nach einer weiteren halben Stunde maß es 38,45 Grad, nach 1 Stunde 38,8 Grad. Es war also unter diesen Bedingungen die Temperatur um 0,5 Grad gestiegen.

Von besonderem Interesse mußte es sein, einen Einblick in den Einfluß der Bewegung auf die Temperatur zu gewinnen, da solche als Abwehrbewegungen bei Einführung des Thermometers nur zu leicht auftreten. Es hatte sich gezeigt, daß ein kurzes Herumspringen und Zappeln des Tieres die Temperatur um 0,1 Grad bis 0,25 Grad in die Höhe zu treiben vermag.

Um diesen Faktor der Bewegung noch etwas genauer festzustellen und der Beurteilung zugänglich zu machen, und zwar in einigermaßen gleichmäßiger, zeitlich meßbarer Weise, ließ Prof. Jacobj eine einem Tretrade ähnliche Vorrichtung vom Diener des Institutes improvisiert herstellen. Diese bestand aus einem grob geflochtenen Gärtnerkorb von 1 m Durchmesser mit einem Rand von 25 cm Höhe. Die Vorderseite war mit einem Drahtgitter verschlossen, das mit einer kleinen Türe versehen war, durch welche man das Tier in den Korb setzen konnte. Der Korb wurde in zwei Holzkreuze gefaßt und um eine die Mitte der Holzkreuze durchsetzende Achse in vertikaler Stellung drehbar gemacht. War nun das Tier in den Korb gebracht, so wurde dieser mittelst einer großen auf das hintere Kreuz aufgeschraubten Schnurscheibe durch einen Elektromotor in langsame Rotation versetzt. Das Kaninchen war somit gezwungen, sich entgegengesetzt dieser Drehung zu bewegen. Infolge der auf diese Weise im Tretrade geleisteten Arbeit stieg, je nach deren Dauer und Größe, die Temperatur des Tieres um einen halben, ja selbst um 1 Grad unmittelbar nach der Arbeit an, um dann zunächst sehr schnell, später langsamer wieder zur Norm abzusinken, wie es das folgende Protokoll zeigt.

3. II. 12. Kaninchen 2400 gr. weiblich.

| Datum | Zeit Uhr | Temperatur | Bemerkungen |
|---|---|---|---|
| 3. II. 12. | 4,00 | 39,3 | |
| | 4,12 | | 3 Minuten Arb. im Tretrad. |
| | 4,18 | 39,7 | |
| | 4,30 | 39,3 | |
| | 5,18 | 39,0 | |
| | 5,25 | 39,5 | dann 4 Min. Arb. im Tretrad. |
| | 5,42 | 39,0 | |
| | 6,15 | 38,9 | |

Kaninchen 2800 g weiblich.

| Datum | Zeit Uhr | Temperatur | Bemerkungen |
|---|---|---|---|
| 3. II. 12. | 4,40 | 39,05 | dann 5 Min. Arb. im Tretrad. |
| | 4,47 | 40,1 | |
| | 4,54 | 39,6 | |
| | 5,15 | 39,5 | |
| | 6,10 | 39,05 | |
| | 6,20 | | 5 Min. Arb. im Tretrad. |
| | 6,30 | 39,8 | |
| | 6,42 | 39,3 | |
| | 7,20 | 39,0 | |
| | 8,00 | 39,05 | |

Daß nach dem Ausfall dieser Versuche kräftige Bewegungen vor der Messung ev. stärkere Temperatursteigerungen bedingen können, als wir sie oben mit 0,1 bis 0,25 aufführten, ist klar, und es ist deshalb gut, die Tiere, ehe sie zur Messung kommen, eine halbe Stunde in möglichster Ruhe im Käfig zu halten. Daß nicht selten bei normalen Tieren die erste Messung zu hoch ausfällt und dann nach einer halben Stunde einen Abfall zeigt, hängt in vielen Fällen jedenfalls davon ab, daß diese Tiere eben beim Einfangen im Stall zum Versuch unmittelbar vor der Messung herumgejagt worden sind.

## Nitritversuche am normalen Tier.

Die Ergebnisse unserer Nitritversuche sind, wie wir sehen werden, zumal hinsichtlich des Amylnitrits, ganz außerordentlich ungleiche, so daß es sehr schwer ist, aus denselben ein klares Bild zu gewinnen. Es hängt das wohl zum Teil mit davon ab, daß wir zu unseren Versuchen verschiedene Präparate zu benützen genötigt waren und zunächst auch festgestellt werden mußte, wie das Amylnitrit am zweckmäßigsten den Tieren beizubringen ist. Vor allem aber wirkte der Umstand störend, daß, wie es scheint, eine gewisse Gewöhnung sehr bald eintritt, so daß bereits bei der zweiten Applikation des Amylnitrits die Wirkung in ihrer Stärke abgeschwächt erscheint.

Es standen uns an Präparaten die folgenden zur Verfügung:

Präp. 1: Eine kleine Zahl Lymphröhrchen mit ca. 3 Tropfen 0,09—0,13 g Inhalt, sie waren von Merck vor mehreren Jahren bezogen und trugen die Etikette „Amylium nitrosum purum Merck Ph. G. IV“. Dieses Präparat hatte einen sehr angenehmen Geruch und war

äußerst flüchtig, so daß die für die Inhalation in ein kleines Bechergläschen gebrachten Tropfen in wenigen Minuten rückstandlos verdunsteten. Mit diesem Präparat hatte auch Prof. Jacobj seine orientierenden Versuche angestellt.

Präp. 2. Ein in einer noch geschlossenen Flasche von derselben Firma stammendes älteres Präparat mit gleicher Etikette, das indessen stark gelb gefärbt war und Lackmus stark rötete, dabei einen scharfen Geruch besaß und beim Verdunsten einen nicht unbeträchtlichen nach Amylalkohol riechenden Rückstand hinterließ.

Präp. 3. Neu bezogene Lymphröhrchen von Merck, ein dem letztgenannten Präparat sehr ähnlich sich verhaltendes, Amylnitrit enthaltend, unter der Aufschrift „Amylium nitr. pur. Ph. G. V."

Präp. 4. Da, wie die Versuche zeigten, sich diese verschiedenen Präparate in ihrer Wirkung verschieden verhielten, und dies offenbar davon abhing, daß bei den beiden letztgenannten Präparaten bereits eine Zersetzung des Amylnitrits vorlag, so wurde von uns ein Teil des Präparats II durch fraktionierte Destillation einer Reinigung unterworfen. Die hierbei zwischen 94 Grad und 97 Grad C. übergehende Fraktion schüttelten wir zur Beseitigung etwa vorhandener freier Säuren auch noch mit Magnesia usta aus. (Der vor 94 Grad übergegangene Teil des Präparats bedingte beim normalen Tier keinerlei Temperatursenkung.) Das durch Destillation und Ausschüttelung gewonnene reine Amylnitrit möge deshalb als Präparat IV bezeichnet werden; dasselbe wurde bei den späteren Versuchen vornehmlich benützt. Es wurden auch mit einem von Merck frisch bezogenen Isobutylnitrit einige Versuche angestellt, die aber einen bemerkenswerten Wirkungsunterschied gegenüber dem Amylnitrit nicht erkennen ließen.

Bei unseren ersten Versuchen ließen wir das Amylnitrit aus einem kleinen, etwa 90 ccm fassenden Becherglas, welches dem Kaninchen vor die Schnauze gehalten wurde, einatmen und machten, da hierbei in der Regel zunächst reflektorischer Atmungsstillstand eintritt, durch periodische Kompression des Thorax künstliche Atmung, um größere Verluste durch Verdunsten während des Atemstillstandes bei der nur 3 Tropfen betragenden kleinen Dose zu vermeiden.

In anderen Versuchen wurde das Tier eine bestimmte Zeit unter eine große Glasglocke von 50 Litern gebracht, an deren mit Tubus versehenen Kuppel auf einem Draht eine Scheibe Filtrierpapier lag, auf welch' letztere durch den durchbohrten Kork das Amylnitrit aufgetropft wurde. Die Tiere wurden vorsichtig von unten erst nach

einigen Minuten in die Glocke gehoben, wobei die Glocke seitwärts über den Tischrand geschoben wurde; nachdem das Amylnitrit schon einigermaßen verdunstet war und sich in der Glocke verteilt hatte. Bei diesen beiden Applikationsformen war allerdings eine genauere Dosierung nicht möglich. Es gelang eine solche aber auch nicht durch die weiter versuchte Applikation per os zu erreichen. Bei letzterer wurde das Amylnitrit teils in Lösung mit Alkohol und Aether, oder Alkohol und Wasser, teils als reines Präparat durch einen durchlochten Knebel ins Maul eingeführt. Ungleichheiten in der Resorption waren dabei unvermeidbar, da einerseits durch sofortige Exhalation aus der Mundhöhle oder durch die Nase ein wechselnder Teil, verdunstend, offenbar der Resorption entgehen konnte, andererseits nicht festzustellen war, wieviel verschluckt wurde und wieviel mit der Atmung in die Lunge gelangte.

So kann es nicht auffallen, wenn die mit Amylnitrit am normalen wie am Wärmestichtiere angestellten verschiedenen Versuche zu sehr wechselnden Resultaten führten, welche nur schwer weittragende Schlüsse über die Art der Wirkung zu ziehen zulassen. Die hinsichtlich der Dosierung gesicherteren Natriumnitritversuche deuteten ihrerseits aber darauf hin, daß offenbar die Wirkung auf die Temperatur infolge einer gewissen Gewöhnung sehr schnell an Stärke nachläßt, größere Gaben aber offenbar durch die Schädigung des Blutes zum Temperatursturz, eventuell zum Tode führen.

Versuche am normalen Tier mit Präparat I anzustellen waren wir nicht in der Lage, da nur wenige Lymphkapillaren vorhanden waren und diese bei einem später zu erwähnenden Versuch am hyperthermischen Tier verbraucht wurden. Bei diesem Versuche bewirkte das Präparat eine Temperatursenkung bei Inhalation von 3 Tropfen von 40,95 Grad um 4,43 Uhr auf 39,9 Grad 6,10 Uhr, also um 1,05 Grad innerhalb einer Stunde 27 Minuten, welche ohne Nebenerscheinungen bei der ersten Applikation verlief. Bei den später wiederholten Applikationen traten noch weit tiefere und länger anhaltende Senkungen der Temperatur auf, wie das später zu gebende Protokoll p. 22 zeigen wird.

Das Präparat 2 wurde zu Inhalationen verwendet in rohem Zustande am 20. 1. 12 zu zwei Versuchen, ausgeschüttelt am 22. 1. 12; per os am 23. 1. 12 und 30. 1. 12. Bei den Experimenten mit dem rohen Präparat war die Temperatursenkung deutlich festzustellen, dabei trat aber regelmäßig eine mehr oder weniger starke Erregung auf, die sich meist in Ohrenzittern, Zuckungen, Krämpfen äußerte. Diese fehlten bei dem ausgeschüttelten Präparat.

Das Präparat 3 wurde zu verschiedenen Inhalationsversuchen am normalen Tier verwendet und zwar aus dem Becherglas appliziert und unter der Glasglocke von 50 Liter Inhalt. Dabei zeigte sich wiederum, daß die Inhalation aus dem Becherglas nicht ganz so zuverlässig ist, wie die bei Anwendung der Glasglocke; denn bei letzterer ist durch die Verdünnung einigermaßen Garantie geboten, daß das Tier gleichmäßig atme, während bei Benützung des Becherglases neben dem oben erwähnten Atmungsstillstand in Betracht kommt, daß das Tier mehr oder weniger heftige Abwehrbewegungen macht oder doch wenigstens des öfteren versucht und seine Schnauze gelegentlich frei macht. In späteren Versuchen wurde deshalb fast ausschließlich die Glasglocke verwendet neben der Applikation per os. Bei den Inhalationsversuchen ergibt sich jedesmal eine geringe Temperatursenkung, in der Hälfte der Fälle war eine Erregung deutlich wahrnehmbar, wenn auch in verschiedenem Grad. Bei der Applikation per os trat ebenfalls prompt der Temperaturabfall ein, jedoch ohne Zeichen von Erregung.

Das ganz reine Amylnitrit, Präp. 4, konnte wegen Mangels an Zeit am normalen Tier nur zu Versuchen mit Applikation per os benutzt werden, es wurden dabei noch Arbeitsversuche eingeschaltet, deren Wirkung auf den Verlauf aber für unsere Betrachtung der Wirkung leicht auszuschalten sind, da sie erst im wiederaufsteigenden Ast der Kurve eingesetzt wurden. Es zeigt sich, daß stärkere Ausschläge mit ca. 2 Grad einerseits bei verhältnismäßig großen Dosen eintreten, andererseits bei geringen Anfangsdosen mit 1,2 Grad C.; bei den großen Dosen zeigte sich auch eine geringe Unruhe, die aber keine Ähnlichkeit hatte mit den anderweitig beobachteten Erregungszuständen.

## I. Versuche am normalen Kaninchen.

### A. Versuche mit Amylnitrit.

#### Versuch I vom 18. 1. 12 Präparat 3.

Kaninchen männlich 2700 g.

| Datum | Zeit Uhr | Temperatur | Bemerkungen |
|---|---|---|---|
| 18. I. 12. | 5,20 | 38,8 | |
| | 5,30 | | Inhalation von 3 Tropfen (1 Capillare ca. 0,1 g) Amylnitrit unter der Glasglocke 5 Min. |
| | 6,00 | 38,65 | |
| | 6,30 | 38,5 | = 0,3°. — |
| | 7,00 | 38,75 | darauf aus einem Becherglase nochmals 3 Tropfen (1 Cap. ca. 0,1 g) 5 Minuten geatmet. |

Sofort nach der Inhalation ist an den Ohren des Kaninchens eine vermehrte Durchblutung von wechselnder Stärke zu beobachten. Dann stellt sich Zittern ein, die Ohren werden aufgerichtet, beschleunigte Atmung, das Zittern wird stärker, klonisch-tonische Krämpfe, das Tier fällt um und bleibt auf der Seite liegen. Allmählich erholt es sich, die Atmung bleibt noch längere Zeit beschleunigt, dann vereinzeltes Zucken und bedeutende Unruhe.

Fortsetzung des Protokolls p. 8.

| Datum | Zeit Uhr | Temperatur | Bemerkungen |
|---|---|---|---|
| 18. I. 12 | 7,30 | 38,1 | |
| | 8,00 | 37,7 | |
| | 8,30 | 37,5 | = — 1,25°. |
| | 9,00 | 37,6 | |
| | 9,30 | 37,8 | |
| 19. I. | 8,00 | 39,1 | |
| | 12,00 | 39,2 | |
| | 3,12 | 39,1 | |
| | | | Es folgt Inhalation aus dem Becherglase (1 Cap. ca 0,1 g) 2 1/2 Minute. |
| | 3,30 | 38,9 | |
| | 4,00 | 38,7 | = — 0,4°. |
| | 4,30 | 38,8 | |
| | 5,00 | 38,9 | |
| | 5,30 | 38,9 | |
| | 6,00 | 38,8 | |
| | 6,30 | 38,6 | |
| | 7,00 | 38,45 | |
| | 8,00 | 38,6 | |

## Versuch II vom 19. 1. 12.

Kaninchen weiblich 2200 g.

Das Tier hatte 10 Uhr V., 12 Uhr mittags, 2 Uhr und 4 Uhr nachmittags 39,1 Grad, dann folgt 4,15 Uhr Inhalation in der Glasglocke, Präparat 3 1 Capillare 4 Minuten lang. Es folgt mäßige Erregung, beschleunigte Atmung, Temperatursenkung. Um 5,15 Uhr 38.75° = — 0,35 Grad. 5,40 Uhr 38,8 Grad, 6,10 Uhr 38,9 Grad. Es wird nun nochmals in der Glocke nach Verdunsten von 2 Kapl. = 0,2 g ca. 5 Minuten geatmet. 6,50 Uhr u. 8,30 Uhr 38,9 Grad. Es ist die erste Inhalation also hier schwach wirksam, die folgende mit doppelter Dosis aber ohne Wirkung auf die Temperatur.

Versuch III vom 20. 1. 12.

Kaninchen männlich 2200 g.

Präparat 2 und 3 werden in der Glasglocke inhaliert. Beidemal tritt prompt Temperatursenkung ein, dabei keinerlei Erregung.

| Datum | Zeit Uhr | Temperatur | Bemerkungen |
|---|---|---|---|
| 20. I. 12. | 3,40 | 38,9 | normal, dann Inhalation in der Glasglocke; das Filter derselben wird mit Amylnitrit, altes Präparat 2, getränkt, 2 Minuten verdunsten lassen, 10 Minuten Einatmung. |
| | 4,30 | 38,5 | |
| | 5,00 | 39,0 | |
| | 5,30 | 39,1 | |
| | 6,00 | 39,1 | |
| | 6,50 | 39,0 | |
| | | | darauf werden von dem neuen Präparat 10 Tropfen in der Glocke verdunstet und 20 Sekunden das Tier zum Einatmen unter die Glocke gebracht. |
| | 7,10 | 38,8 | |
| | 7,30 | 39,0 | |

Versuch IV vom 20. 1. 12.

Kaninchen weiblich.

Das Tier hat um 9 Uhr V. 39,0 Grad, 11 Uhr 39,2 Grad, 1 Uhr 39,5 Grad, 3 Uhr 39,45 Grad und 5 Uhr 39,4 Grad, also eine konstante Temperatur mit nur geringer Tagesschwankung. Um 5,50 Uhr erfolgt die Inhalation von Präparat II; das Filter der Glasglocke wird reichlich mit Amylnitrit getränkt, 3 Minuten Verdunstungszeit, dann 2,5 Minuten das Tier unter die Glocke gebracht. Schon unter der Glocke tritt lebhafte Unruhe ein, nach 2,5 Min. fällt es unter Zuckungen um und wird sofort herausgenommen. Sodann lebhafte Bewegungen, klonisch-tonische Krämpfe, es fällt immer wieder auf die rechte Seite, starke Atembeschleunigung, Schwindel, es spreizt die Vorderbeine. Nach einer Viertelstunde wird es ruhiger, 6,12 Uhr beträgt die Temperatur 37,5 Grad, und es besteht immer noch gesteigerte Atemfrequenz. Die Temperatur fällt dann weiter 6,45 Uhr auf 36,3 Grad, 7,15 Uhr 36,1 Grad, 7,45 Uhr auf 36,1 Grad; dann tritt langsame Steigerung 8,45 Uhr auf 36,8 Grad, 10,30 Uhr auf 37,7 Grad und am folgenden Tage auf 38,8 Grad um 9 Uhr morgens ein. Am 25. 1. 12. ist das Tier sichtlich abgemagert, hält dauernd den Kopf nach rechts abgebogen.

Versuch V vom 22. 1. 12.

Kaninchen weiblich 2500 g.

Zwei Inhalationen von Präparat II, mit Magnesia usta ausgeschüttelt, unter der Glasglocke. Bei der ersten Inhalation 20 Tropfen 1 Min. verdunstet und 1 Min. Inhalation; prompte Temperatursenkung um 0,2 Grad, die nach dreiviertel Stunden ausgeglichen ist; bei der zweiten Inhalation 30 Tropfen verdunstet und 2 Min. eingeatmet. Ebenfalls aber stärkerer Temperaturabfall (0,5$^0$).

| Datum | Zeit Uhr | Temperatur | Bemerkungen |
|---|---|---|---|
| 22. I. 12. | 4,00 | 39,9 | |
| | 5,00 | 39,9 | Das Tier wird nun unter die Glocke gebracht, in welcher 20 Tropfen des mit Magnesia usta ausgeschüttelten neuen Amylnitrits eine Min. verdunsten gelassen wurden. Es bleibt eine Min. unter der Glocke. |
| | 5,25 | 39,7 | |
| | 5,40 | 39,9 | |
| | 6,10 | 39,9 | Es wird jetzt das Tier abermals 2 Minuten unter die Glocke gebracht, in welcher 30 Tropfen des obigen Präparats verdunstet sind. |
| | 7,00 | 39,4 | |
| | 8,30 | 39,9 | |

Versuch VI vom 23. 1. 12.

Das gleiche Tier bekommt 2mal per os eine Amylnitritlösung: Amylnitrit (Präparat 2) 0,15 g.

A. dest.

Alkohol abs. aa 1,0

Zuerst davon 0,4 dann 1,0 ccm. Erst Anstieg, dann geringe Senkung. Keine Unruhe.

| Datum | Zeit Uhr | Temperatur | Bemerkungen |
|---|---|---|---|
| 23. I. 12. | 1,00 | 39,0 | |
| | 4,00 | 39,5 | |
| | 5,00 | 39,7 | Darauf werden 0,4 ccm obigen Gemisches auf die Zunge gebracht durch den durchlochten Knebel. |
| | ,30 | 39,9 | |
| | 6,30 | 40,0 | |
| | | | Es wird nun noch 1 ccm der Lösung auf die Zunge gebracht. |
| | 6,45 | 39,8 | |
| | 8,00 | 39,8 | |

Versuch VII vom 30. 1. 12.

Kaninchen 2500 g weiblich
erhält per os gleichzusammengesetzte Lösung wie das vorige, nur mit dem ausgeschüttelten Präparat 2. Davon 1,5 ccm, es tritt eine Senkung um 0,15 Grad ein, die nach einer Stunde bereits ausgeglichen ist.

Versuch VIII vom 23. 1. 12.—25. 1. 12.

Kaninchen weiblich 1700 g. (Albino)

| Datum | Zeit Uhr | Temperatur | Bemerkungen |
|---|---|---|---|
| 22. I. 12. | 5,00 | 38,5 | |
| | 7,00 | 38,2 | |
| | 9,00 | 38,4 | |
| 23. I. 12. | 1,00 | 38,4 | |
| | 4,00 | 38,2 | |
| | 5,00 | 38,2 | Es erhält das Tier nun 0,5 ccm einer Lösung von 0,15 ccm Amylnitrit II unausgeschüttelt, Alkohol abs. und Aqu. dest. aa. 1,0 auf die Zunge. |
| | 5,30 | 37,9 | |
| | 6,00 | 38,3 | |
| | 7,30 | 38,3 | |
| 24. I. 12. | 4,00 | 38,5 | |
| | 5,15 | 38,5 | Es erhält das Tier von obiger Lösung nun 1 ccm auf die Zunge. |
| | 5,40 | 38,1 | |
| | 6,10 | 38,0 | |
| | 7,00 | 38,2 | |
| | 8,30 | 38,8 | |
| 25. I. 12. | 12,00 | 38,6 | |
| | 1,10 | 38,6 | |
| | 3,00 | 39,2 | |
| | 4,00 | 39,3 | Es erhält das Tier nun 1,5 ccm obiger Lösung auf die Zunge. Das Tier fällt sofort um, mühsame langsame Atmung, nach 10 Minuten Erholung, lebhafte Bewegungen, nach 20 Minuten Exitus. Sektion: macerierte, losgelöste Bronchialschleimhaut. |

Versuch IX vom 6. 2. und 7. 2. 12.

Kaninchen 2600 g.

Um die Wirkung des ganz reinen Amylnitrits, Präparat IV zu bestimmen, wurde folgender Versuch angestellt:

Eine Lösung Amylnitrit mit Alkohol und Aether zu gleichen Teilen wird per os appliziert, beidemal 1,0 ccm. Es fällt wieder auf, daß die

Wirkung am ersten Tag bei frischer Lösung und frischem Tier etwas stärker ist als die am folgenden Tage. Der Versuch zeigt auch, daß die Temperatursenkung jederzeit durch Arbeitsleistung unterbrochen werden kann.

| Datum | Zeit Uhr | Temperatur | Bemerkungen |
|---|---|---|---|
| 6. 2. 12. | 4,00 | 39,1 | |
| | 5,06 | 38,9 | Es erhält das Tier nun 1 ccm obiger Lösung auf die Zunge. |
| | 5,40 | 38,1 | |
| | 6,00 | 38,3 | |
| | 6,25 | 38,4 | Nun folgen 4 Min. Arb. im Tretrad. |
| | 6,30 | 38,8 | |
| | 6,45 | 38,4 | |
| | 7,00 | 38,6 | |
| | 7,50 | 39,0 | |
| | 9,00 | 39,1 | |
| 7. 2. 12. | 1,00 | 38,8 | |
| | 3,00 | 39,0 | |
| | 4,10 | 39,0 | Es wird das Tier 4 Minuten in das Tretrad gebracht. |
| | 4,20 | 39,3 | |
| | 4,30 | 38,7 | |
| | 4,45 | 38,6 | |
| | 5,12 | 39,0 | |
| | 5,30 | 39,0 | Es erhält darauf 1,0 ccm obiger Lösung per os. |
| | 5,45 | 38,4 | |
| | 6,10 | 38,5 | Es wird nun wieder 4 Minuten in das Tretrad gebracht. |
| | 6,20 | 38,8 | |
| | 6,30 | 38,2 | |
| | 7,20 | 38,8 | |
| | 7,50 | 39,0 | |
| | 8,30 | 39,2 | |

Da man zur Erklärung der zweiten geringeren Wirkung neben der Gewöhnung auch an eine Veränderung der Lösung mit Herabsetzung ihrer Wirksamkeit denken könnte, wird ein Kontrollversuch mit frischer Lösung wie Versuch IX und dann mit unverdünntem Amylnitrit angestellt.

### Doppel-Versuch X vom 5. 2. — 7. 2. 12.

2 normale Kaninchen männlich und weiblich je 2300 g.

Die Tiere erhalten am 5. und 6. Februar Lösung per os. Es zeigt sich auch hier wieder, daß der 2. Temperatursturz geringer als der am Tag vorher ist. Am 7. 2. 12. wird das Amylnitrit als solches direkt verwendet; bei der großen Dosis von 0,5 ccm, der allerdings

vorher eine wirkungslose Dose von 0,17 ccm vorausgegangen war, ist der Temperatursturz um 2 Grad mit Atmungsbeschleunigung und Unruhe mäßigen Grades verbunden.

## Versuch Xa.

Kaninchen männlich 2300 g.

| Datum | Zeit Uhr | Temperatur | Bemerkungen |
|---|---|---|---|
| 5. II. 12. | 4,00 | 39,3 | |
| | 5,30 | 39,2 | per os 0,3 ccm Gemisch = 0,1 Amylnitrit. |
| | 6,00 | 38,9 | |
| | 6,48 | 38,8 | Darauf 4 Min. Arb. |
| | 6,54 | 39,1 | |
| | 7,06 | 38,7 | |
| | 7,42 | 38,85 | |
| | 8,18 | 38,8 | |
| | 9,00 | 38,7 | |
| 6. II. 12. | 1,00 | 39,3 | |
| | 4,12 | 39,25 | per os 0,5 ccm Gemisch = 0,16 Amylnitrit. |
| | 4,39 | 39,0 | |
| | 5,12 | 39,05 | |
| | 6,30 | 39,1 | Darauf 4 Min. Arb. |
| | 6,42 | 39,4 | |
| | 7,18 | 39,0 | |
| | 8,54 | 39,3 | |
| 7. II. 12. | 12,00 | 38,85 | |
| | 12,36 | 38,85 | Darauf 4 Min. Arb. |
| | 12,46 | 39,4 | |
| | 12,54 | 38,6 | |
| | 1,18 | 38,5 | |
| | 3,30 | 39,1 | |
| | 4,00 | 39,1 | per os 0,17 ccm Amylnitr. rein. Präp. |
| | 6,00 | 39,1 | per os 0,5 ccm Amylnitr. |
| | 6,24 | 38,88 | Unruhe. |
| | 6,42 | 37,6 | |
| | 7,00 | 37,0 | |
| | 7,30 | 36,9 | Darauf 3 Min. Arb. |
| | 7,36 | 37,0 | |
| | 7,48 | 36,6 | |
| | 8,18 | 36,8 | |
| | 8,36 | 37,1 | |
| | 9,00 | 37,2 | |
| | 12,00 | 38,0 | |
| 8. II. 12. | 12,00 | 38,8 | |

## Versuch Xb.

### Kaninchen weiblich 2300 g.

| Datum | Zeit Uhr | Temperatur | Bemerkungen |
|---|---|---|---|
| 5. II. 12. | 4,00 | 39,6 | |
| | 5,30 | 39,5 | per os 0,5 ccm Lösung; Amylnitrit, Alkohol, |
| | 6,00 | 38,3 | Aether āā. = 0,16 Amylnitrit. |
| | 6,36 | 38,3 | Darauf 4 Min. Arb. |
| | 6,42 | 38,6 | |
| | 7,00 | 38,4 | |
| | 8,24 | 38,9 | |
| | 9,00 | 38,8 | |
| 6. II. 12. | 1,00 | 39,3 | |
| | 5,00 | 39,45 | per os 1,0 ccm = 0,3 ccm. |
| | 5,15 | 38,9 | |
| | 5,36 | 38,9 | Darauf 4 Min. Arb. |
| | 5,45 | 39,2 | |
| | 6,00 | 38,9 | |
| | 7,00 | 38,9 | |
| | 7,30 | 39,2 | |
| | 8,45 | 39,4 | |
| 7. II. 12. | 12,00 | 39,3 | |
| | 1,00 | 39,3 | |
| | 4,30 | 39,7 | Darauf 4 Min. Arb. |
| | 4,42 | 40,15 | |
| | 4,54 | 39,65 | |
| | 5,24 | 39,7 | Amylnitr. 0,33 ccm. |
| | 5,45 | 39,0 | |
| | 6,00 | 38,9 | |
| | 6,24 | 39,1 | Darauf 4 Min. Arb. |
| | 6,42 | 39,6 | |
| | 6,52 | 39,2 | |
| | 7,15 | 39,2 | |
| | 8,30 | 39,5 | |
| 8. II. 12. | 12,00 | 39,45 | |

Die beiden folgenden Isobutylnitritversuche können denen mit Amylnitrit angeschlossen werden. Sie führten zu ähnlichen Resultaten. Irgend welche Erregungszustände wurden nicht beobachtet.

### Doppel-Versuch XI vom 16. 2. 12.

Zwei Kaninchen, männlich und weiblich, je 2700 g. erhalten per os 0,3 und 0,5 ccm Isobutylnitrit. Der Erfolg ist hier gering, aber es tritt eine deutliche Senkung um 0,3 resp. 0,45 Grad auf, die nach $1^1/_2$ Stunden in beiden Fällen wieder ausgeglichen ist.

Versuch XII vom 8. 2. 12.

Kaninchen weiblich 2800 g.

Das Tier, das per os 0,3 ccm. Isobutylnitrit erhalten hat, zeigt einen Abfall um 0,60 Grad, was der Wirkung der gleichen Dosis Amylnitrit entspricht, cf. Versuch vom 7. 2. 12 (Abfall nach 0,33 ccm. Amylnitrit um 0,60 Grad). 4 Minuten lange Arbeitsleistung bewirkt auch hier prompt Temperaturanstieg.

Das gleiche Tier am 9. 2. nach per os gegebenen 0,5 ccm. Isobutylnitrit eine Temperatursenkung um 0,80 Grad.

| Datum | Zeit Uhr | Temperatur | Bemerkungen |
|---|---|---|---|
| 8. II. 12 | 3,00 | 39,5 | |
| | 3,45 | 39,5 | Es erhält das Tier darauf 0,3 ccm Isobutylnitrit rein per os. |
| | 4,15 | 39,0 | |
| | 4,30 | 38,9 | |
| | 4,45 | 39,0 | Das Tier wird jetzt 4 Minuten in das Tretrad gebracht. |
| | 4,55 | 39,7 | |
| | 5,05 | 39,2 | |
| | 5,30 | 39,0 | |
| | 5,50 | 39,0 | |
| | 7,00 | 39,1 | |
| 9. II. 12. | 12,00 | 39,6 | |
| | 3,00 | 39,5 | |
| | 4,30 | 39,5 | Es erhält das Tier 0,5 ccm reines Isobutylnitrit per os. |
| | 5,00 | 38,9 | |
| | 5,30 | 38,7 | Jetzt wird das Tier 4 Minuten ins Tretrad gebracht. |
| | 5,40 | 39,6 | |
| | 5,55 | 39,1 | |
| | 6,10 | 39,0 | |
| | 6,40 | 39,0 | |
| | 7,20 | 39,4 | |
| | 8,00 | 39,5 | |

B. Versuche am normalen Kaninchen mit Natriumnitrit.

Um durch direkte subcutane Injektion gesichertere Dosirung zu erreichen, wurden nun weitere Parallelversuche mit subcutanen Natrium nitrosum-Injektionen angestellt. Als geringste wirksame Dosis ergab sich hierbei etwa die Gabe von 7,5 mg. pro kg. Körpergewicht. Alle größeren Dosen riefen beim normalen Tier eine deutliche Temperatursenkung hervor. Die unverhältnismäßig großen Abstürze bei 80 mg. pro kg. sind wohl auf Methämoglobinbildung zurückzuführen. Auch hier scheinen unsere Versuchsergebnisse darauf hinzudeuten, daß eine ziemlich schnelle Gewöhnung eintritt in dem Sinne, daß gleiche Dosen bei frischem Tiere stärker wirken als bei solchen, die schon vorher kleinere Dosen Nitrit bekommen haben.

Doppel-Versuch XIII vom 19. 2. 12 und 20. 2. 12.

Kaninchen 1, 2200 g weiblich. Kaninchen 2, 2500 g männlich.

Bei Tier 1 tritt nach Injektion von 0,45 ccm. einer 2,4 prozentigen Lösung von Natrium nitrosum gleich 5 mg. pro kg. kaum eine Wirkung ein.

Bei Tier 2 bewirkt die Injektion von 0,8 ccm. dieser Lösung gleich 7,5 mg. pro kg. Senkung um 0,35 Grad, die nach zwei Stunden wieder ausgeglichen ist. Die Wiederholung der alten Dosis bei Tier 2 bleibt erfolglos. Tier 1 erhält dann die gesteigerte Dosis von 8,0 mg. pro kg., worauf eine Senkung um 0,1 Grad eintritt.

Kaninchen weiblich 2200 gr.

| Datum | Zeit Uhr | Temperatur | Bemerkungen |
|---|---|---|---|
| 19. II. 12 | 4,30 | 39,8 | |
| | 5,15 | 39,9 | Injektion Natr. nitros. 5 mg. p. kg. |
| | 5,30 | 39,8 | |
| | 6,15 | 39,9 | |
| | 7,30 | 40,0 | |
| | 9,30 | 40,3 | |
| | 10,45 | 39,8 | |
| 20. II. 12 | 1,00 | 39,5 | |
| | 4,00 | 39,2 | |
| | 5,00 | 39,5 | |
| | 5,30 | 39,6 | 0,8 ccm gleich 8 mg p. kg injiziert. |
| | 6,00 | 39,5 | |
| | 6,30 | 39,5 | |
| | 7,30 | 39,8 | |

Kaninchen männlich 2500 gr.

| Datum | Zeit Uhr | Temperatur | Bemerkungen |
|---|---|---|---|
| 19. II. 12 | 4,30 | 39,65 | |
| | 5,10 | 39,25 | |
| | 5,40 | 39,25 | Injektion 7,5 mg p. kg. |
| | 5,54 | 39,1 | |
| | 6,30 | 38,9 | |
| | 7,00 | 38,9 | |
| | 7,36 | 39,15 | |
| | 9,30 | 39,9 | |
| | 10,45 | 39,6 | |
| 20. II. 12 | 1,00 | 39,5 | |
| | 4,00 | 39,6 | |
| | 5,15 | 39,5 | |
| | 5,30 | 39,5 | Injektion 7,5 mg p. kg gleich 0,8 ccm. |
| | 6,00 | 39,5 | |
| | 7,00 | 39,5 | |

Doppel-Versuch XIV vom 29. 1. 12.

Kaninchen 1, 2800 g weiblich. Kaninchen 2, 2700 g weiblich.

Tier 1 erhält 10 mg. Natrium nitrosum pro kg. gleich 1,13 ccm. einer frisch hergestellten 2,4 prozentigen Lösung. Die Injektion erfolgt am Bauch. Es tritt zunächst Temperaturanstieg, dann Senkung um 0,45 resp. 0,15 Grad, es folgt dann mehrstündige Temperatursteigerung über die Norm hinaus.

Tier 2 erhält die doppelte Menge 20 mg. pro kg. gleich 2,3 ccm. der Lösung, ähnlicher Erfolg. Die Senkung um 0,5 Grad tritt hier sogleich ein, nachher folgt ein Wiederanstieg um 0,5 Grad über die Norm.

Am 30. 1. ergeben die gleichen Tiere bei 30 und 40 mg. pro kg. ein ähnliches Resultat, nur ist die Senkung bei 1 geringer als am Tag vorher. Am 31. 1. tritt bei weiterer Verdoppelung der Dosen und Injektion der Lösung an 2 Stellen, um raschere Resorption zu erreichen, prompter Temperatursturz um 0,6 resp. 0,9 Grad d. h. das doppelte ein.

Kaninchen 1 2800 gr. weiblich.

| Datam | Zeit Uhr | Temperatur | Bemerkungen |
|---|---|---|---|
| 29. I. 12 | 12,30 | 38,9 | |
| | 4,15 | 39,2 | Injektion v. 10 mg pro kg gleich 1,13 ccm. |
| | 4,35 | 39,5 | |
| | 4,50 | 39,05 | |
| | 5,20 | 39,05 | |
| | 5,45 | 39,4 | |
| | 6,40 | 39,3 | |
| | 7,40 | 39,7 | |
| | 8,15 | 39,6 | |
| | 9,00 | 39,7 | |
| 30. I. 12 | 11,00 | 39,25 | |
| | 3,12 | 39,2 | Injektion 3,4 ccm gleich 30 mg pro kg. |
| | 3,45 | 39,1 | |
| | 4,15 | 39,3 | |
| | 4,45 | 39,3 | |
| | 5,30 | 39,6 | |
| | 6,00 | 39,7 | |
| | 8,00 | 39,65 | |
| 31. I. 12 | 12,00 | 39,6 | |
| | 3,00 | 39,5 | |
| | 5,00 | 39,5 | Injektion 3,4 ccm gleich 60 mg pro kg. |
| | 5,30 | 39,1 | |
| | 6,00 | 38,90 | |
| | 6,30 | 39,05 | |
| | 7,00 | 39,5 | |
| | 8,00 | 39,7 | |
| | 8,30 | 39,8 | |
| | 9,54 | 39,9 | |

Kaninchen 2 2700 gr. weiblich.

| Datum | Zeit Uhr | Temperatur | Bemerkungen |
|---|---|---|---|
| 29. I. 12 | 12,30 | 39,0 | |
| | 3,30 | 39,3 | |
| | 5,45 | 39,3 | Inj. 20 mg pro kg. |
| | 6,00 | 38,9 | |
| | 6,30 | 38,8 | |
| | 6,45 | 38,9 | |
| | 7,15 | 39,35 | |
| | 7,45 | 39,3 | |
| | 8,15 | 39,4 | |
| | 9,00 | 39,8 | |
| 30. I. 12 | 11,00 | 39,4 | |
| | 12,00 | 39,3 | |
| | 3,15 | 39,3 | Inj. 40 mg pro kg gleich 4,6 ccm. |
| | 3,50 | 39,25 | |
| | 4,15 | 38,8 | |
| | 4,45 | 39,0 | |
| | 5,30 | 39,2 | |
| | 6,00 | 39,45 | |
| | 6,45 | 39,7 | |
| | 7,15 | 40,0 | |
| | 8,00 | 40,0 | |
| 31. I. 12 | 12,00 | 39,4 | |
| | 3,00 | 39,4 | |
| | 5,00 | 39,4 | Inj. 80 mg pro kg 4,8 % Lösung an 2 Stellen 4,5 ccm. |
| | 5,30 | 39,1 | |
| | 6,00 | 38,5 | |
| | 6,30 | 38,5 | |
| | 7,00 | 39,0 | |
| | 7,45 | 39,4 | |
| | 8,36 | 39,8 | |
| | 9,54 | 39,8 | |

Da bei den gleichen Tieren bei Wiederholung der Nitritapplikation sich die Wirkung meist relativ schwächer zeigte, so auch im obigen Falle nach 80 mg, so wurde, um zu sehen, ob etwa es sich hier um Gewöhnung handle, bei dem folgenden Versuch ein frisches Tier ebenfalls, aber sogleich mit der gleichen Dosis von 80 mg. injiziert.

### Versuch XV vom 1. 2. 12.

Kaninchen weiblich 2700 gr.

Dem Tiere wurden mit zwei Injektionen an beiden Flanken von zusammen 4,5 ccm. einer 4,8 prozentigen Lösung, 80 mg. Natrium nitrosum pro kg. beigebracht. Die Temperatur sank hier nun mu

2,0 Grad. Es wird nun versucht diese Senkung durch Arbeitsleistung zu beeinflussen; wie man aber sieht im ab- und ansteigenden Ast der Kurve ohne nennenswerten Erfolg. Das Tier wird dabei 2½ und 3½ Minuten in das früher beschriebene Tretrad gesetzt. Es fällt im Gegensatz zum normalen Kaninchen aber auch eine große Schlappheit und Trägheit auf. Der Erfolg beträgt nur eine Steigerung um 0,1 Grad; nach 10 Minuten bereits ist die Temperatur auf 37,4 Grad gefallen. Das Tier sitzt nun in Hockstellung mit untergeschobenen Hinterbeinen im Käfig. Im aufsteigenden Schenkel der Kurve wird das Tier um 8 Uhr zu 3½ Minuten dauernder Bewegung gezwungen, es ergibt sich aber keine Steigerung. Allerdings konnten nur sehr schlechte aktive Bewegungen erzielt werden, da das Tier sich von der schiefen Ebene ohne Wiederstand zu leisten mehr herabfallen ließ oder rutschte.

| Datum | Zeit Uhr | Temperatur | Bemerkungen |
|---|---|---|---|
| 1. II. 12 | 4,00 | 39,8 | |
| | 5 15 | 39,8 | Das Tier erhält mit 2 Injectionen an beiden Seiten des Bauches mit 4,5 ccm 4,8 Prozent Lösung von Natr. nitrit 80 mg pro kg injic. |
| | 5,45 | 38,1 | |
| | 6,00 | 37,9 | |
| | 6,10 | 37,8 | Dann 2½ Minuten im Tretrad. |
| | 6,20 | 37,9 | |
| | 6,30 | 37,4 | |
| | 7,00 | 37,4 | |
| | 8,00 | 38,2 | Dann abermals 3½ Minuten ins Tretrad. |
| | 8,15 | 38,2 | |
| | 8,30 | 38,4 | |
| | 9,10 | 39,5 | |
| | 10,10 | 39,7 | |

Fassen wir nun die Ergebnisse dieser Versuche am normalen Tier kurz zusammen, so zeigen sie, daß die Nitritverbindungen zweifellos eine die Temperatur auch des normalen Tieres herabsetzende Wirkung besitzen; denn es läßt sich immer auch unabhängig von der Applikationsweise eine Temperatursenkung nach der Beibringung entsprechender Nitritmengen konstatieren.

Wie weit die Ungleichheit des Effektes in unseren Versuchen auf eine Gewöhnung zurückzuführen ist, läßt sich zunächst nicht entscheiden.

## II. Versuche mit Nitritverbindungen an dem durch Wärmestich hyperthermisch gemachten Kaninchen.

Nachdem aus den vorgehenden Versuchen sich ergeben hatte, daß am normalen Tier die Nitrite bei kleinen und mittleren Gaben eine, wenn auch häufig nur geringe Temperaturerniedrigung hervorzurufen vermögen, während große Gaben neben Vergiftungserscheinungen allgemeiner Art stets einen erheblichen Temperaturabfall bedingen, mußte es von Interesse sein zu sehen, wie die Wirkung sich am künstlich hyperthermisch gemachten Kaninchen gestalten werde. Bei den von mir benutzten Tieren war die die Temperatursteigerung auslösende Operation von Herrn Prof. Jacobj selbst oder von Herrn Dr. Walbaum dem Assistent des Instituts, ausgeführt worden. Hinsichtlich der Art der Erzeugung der Hyperthermie in diesen Versuchen und der Erfolge derselben und ihrer Deutung wird von Herrn Prof. Jacobj und Dr. Walbaum an anderem Orte später eingehend berichtet werden. Hier soll nur der Einfluß der Nitrite auf die Hyperthermie betrachtet werden. Aus der verhältnismäßig kleinen Reihe von Versuchen, welche ich an hyperthermischen Tieren auszuführen Gelegenheit hatte, gewinnt man zunächst den Eindruck, daß der Effekt am Wärmestichtiere nicht wesentlich verschieden von dem am normalen ausfällt. Auch hier mußten mit der Größe der Dosis nicht parallel laufende Verschiedenheiten der Wirkungstärke konstatiert werden, die zunächst nicht so leicht zu erklären sind, da für dieselben verschiedene Ursachen in Frage kommen können. Als einziger bemerkenswerter Unterschied fällt in allen Versuchen der protrahiertere Verlauf der Temperatursenkung auf. Beim Natrium nitrosum entspricht die Temperaturdifferenz am Wärmestichtier so ziemlich der beim normalen Tier. Es war hier auch nicht, wie man hätte erwarten können, schon bei kleineren Dosen eine typischere Wirkung zu konstatieren. Der Grenzwert mußte für das Wärmestichtier auf ca. 8—10 mg p. kg festgesetzt werden, da verschiedentlich die Applikation von 5 mg pro kg. bei frischen Tieren, abgesehen von einer einzigen Ausnahme, vollständig wirkungslos blieb. Andererseits machte man auch hier wieder die schon früher gemachte Beobachtung, daß bei Wiederholung des Versuches am selben Tiere und Steigerung der Dose die Wirksamkeit verhältnismäßig eine geringe war (cfr. Versuch vom 22. 2. 12. Tier 2), da in diesem Falle sich auch bei intravenöser Applikation des Nitrits kein größerer Ausschlag ergab.

Auch der eine, später aufzuführende Isobutylnitritversuch vom 21. 2. 12 zeigte außer dem protrahierteren Verlauf der Kurve keine wesentliche Verschiedenheit von den an normalen Tieren geschilderten.

Zu den Amylnitritversuchen am hyperthermisch gemachten Kaninchen wurde nur das durch die fraktionierte Destillation gewonnene reine Amylnitrit (Präparat IV) im ersten Versuch Präparat I verwendet und nur die Applikationsweise per os und die Inhalation unter der Glasglocke gewählt. Nur aus den Versuchen mit Inhalation kann vielleicht auf eine stärkere Wirkung am Stichtier geschlossen werden, doch war auch hier die Temperatursenkung nicht wesentlich tiefer, als die am normalen Tiere. Zudem ließ unsere Applikationsweise eine wirklich genaue Dosierung nicht zu, so daß ein exakter Vergleich der Wirkungen auf Grund der Dosierung nicht wohl möglich ist. Immerhin wurde auch wieder die früher erwähnte Beobachtung gemacht, daß bei Wiederholung der Dosen die Wirkung allem Anscheine nach schwächer ausfiel.

### Versuch XVI vom 13. 1. 12.

Dieser Versuch wurde als erster zunächst nur zur Orientierung angestellt und ergab allerdings ein durchaus klares positives Resultat, d. h. einen prompten starken Temperaturabfall. Er ist aber nicht ohne weiteres in Vergleich mit den folgenden Versuchen zu setzen, da das Amylnitrit hier aus dem Becherglas inhaliert wurde, mithin die Allgemeinbedingungen der Applikation und Dosirung von denen der späteren Versuche abweichen.

Es trat nach Ventrikelreizung mit Karbolsäurelösung (die Technik ist hier nicht näher angegeben, da sie in einer anderen Publikation dieses Archivs Bd. 70 p. 199 ff. beschrieben ist) prompt eine Steigerung von 39,5 auf 41,0 Grad ein, die durch Inhalation auf 39,9 also um 1,1 Grad herabgedrückt wurde; der Anstieg erfolgte über Nacht und erreichte wieder 40,6 Grad. Verwendet wurde Präparat I (Kapillare) Ph. G. IV. Merck, (d. h. das auch von Prof. Jacobj verwendete Präp.) Zur Inhalation wurde ein Becherglas von 90 ccm. Rauminhalt benützt.

Kaninchen. Versuch vom 13. 1. — 17. 1. 12.

| Datum | Zeit Uhr | Temperatur | Bemerkungen |
|---|---|---|---|
| 13. I. 12 | 11,00 | 39,5 | darauf Wärmestich. |
| | 12,30 | 39,0 | |
| | 1,00 | 39,4 | |
| | 1,36 | 39,4 | |
| | 2,30 | 40,5 | |
| | 3,06 | 40,9 | |
| | 3,36 | 40,97 | |
| | 4,00 | 40,9 | |

Fortsetzung.

| Datum | Zeit Uhr | Temperatur | Bemerkungen |
|---|---|---|---|
| | 4,30 | 40,8 | Inhalation. 1 Capl. = 0,1 g Amylnitrat. |
| | 4,54 | 40,4 | |
| | 5,03 | 40,5 | |
| | 5,30 | 40,3 | |
| | 6,00 | 39,9 | |
| | 6,42 | 40,05 | |
| | 7,00 | 40,00 | |
| | 7,45 | 39,85 | |
| | 9,00 | 39,9 | |
| | 10,00 | 40,0 | |
| 14. I. 12 | 9.00 | 40,57 | |
| | 11,00 | 40,3 | |
| | 11,15 | 40,15 | |
| | 1,30 | 40,55 | |
| | 3,15 | 40,5 | |
| | 7,50 | 40,15 | |
| 15. I. 12 | 8,45 | 39,1 | |
| | 11,30 | 39,1 | Carbols. Reizg. des Ventrikels. |
| | 3,05 | 39,3 | |
| | 3,30 | 39.4 | |
| | 4,00 | 39,9 | |
| | 5,00 | 40.7 | |
| | 5,30 | 40,9 | Inhalation. 1 Capill. = 0,1 g Amylnitrat. |
| | 6,00 | 41,0 | |
| | 6,15 | 41,0 | |
| | 6,30 | 41,1 | |
| | 6,45 | 41,1 | Inhalation. 1 Capill. = 0,1 g Amylnitrat. |
| | 7,00 | 40,9 | |
| | 8,00 | 40,8 | |
| | 9,00 | 40,7 | |
| | 9,30 | 40.6 | |
| 16. I. 12 | 9,15 | 38,5 | |
| | 10.30 | 38,2 | |
| | 12,30 | 38,1 | |
| | 4,15 | 40,1 | |
| | 5,30 | 40,15 | Inhalation. 1 Capill. = 0,1 g Amylnitrat. |
| | 6,15 | 40,0 | |
| | 6,30 | 39,8 | |
| | 7,30 | 39,5 | |
| | 8,30 | 38,9 | |
| 17. I. 12 | 9,00 | 36,5 | |
| | 12,00 | 36,2 | |
| | 2,15 | 36,4 | |
| | 5,15 | 37,1 | |
| | 7,12 | 37,4 | |

### Versuch XVII vom 14. 2. 12.

Kaninchen 2350 gr. weiblich, Ventrikelreizung mit Hg.

Der Temperaturanstieg erreichte am 14.2.12 41,5 Grad, am 15. 2.12 41,3 Grad, am 16. 2. wurde bei einer Temperaturkonstante von etwa 40,9 Grad eine subkutane Injektion von 60 mg. Natriumnitrit pro kg Körpergewicht vorgenommen: d. h. 3,0 ccm. einer 4,8 prozentigen Lösung. Nach 2 Stunden war die Temperatur auf 38,3 d. h. um 2,6 Grad gefallen und es erfolgte der Exitus einige Zeit später ohne Krämpfe und Unruhe; schon vorher war die schlappe Haltung des Versuchstieres aufgefallen. Die Sektion ließ auf eine Meningitis schließen

Bei Beurteilung des Temperatursturzes ist allerdings die Meningitis in Betracht zu ziehen, bemerkenswert ist immerhin das prompte Einsetzen des Abfalls nach der Injektion.

### Doppel-Versuch XVIII vom 16. 2. 12.

Kaninchen 1, 2400 g weiblich. Kaninchen 2, 2500 g männlich

Tier 1: Reizung des linken Ventrikels mit Hg. Die Methode durch Einfüllen von Quecksilber in die Ventrikel Temperatursteigerung zu erzeugen, ist von Prof. Jacobj gelegentlich seiner Untersuchungen über den Wärmestich ausgebildet und im Arch. für exp. Path. und Pharmakologie Bd. LXX p. 149 ff beschrieben, sie ergibt sehr gute, langanhaltende Hyperthermien.

Es resultierte eine Temperatursteigerung auf 40,7 Grad. Die subkutane Injektion von 4,0 ccm. einer 4,8 prozentigen Natrium-Nitrosumlösung gleich 80 mg- pro kg. Körpergewicht bedingt bei 1 binnen 2 Stunden einen Temperatursturz auf 38,7 Grad, d. h. — 2,0 Grad, der erst tags darauf wieder ausgeglichen war. Eine Wiederholung der Injektion am nächsten Tage mit geringerer Dosis: 1,0 ccm. einer 2,4 prozentigen Natrium Nitrosumlösung gleich 10 mg. pro kg., ruft nur eine Senkung von 0,25 Grad hervor. Beim normalen Tiere bewirkt die gleiche Dosis allerdings auch nur — 0,2 Grad.

Tier 2: Die Ventrikelreizung mit Hg. verursachte eine zwei Tage mit kleinen Schwankungen anhaltende Temperatursteigerung, deren Höhe bei vorangegangener Normaltemperatur von 38,1 Grad sich um 40 Grad bewegt. Es wurde bei einer Temperatur von 39,8 Grad eine Injektion von 10 mg. Natr. nitros. pro kg. wie bei Tier 1 appliziert. Es erfolgt darauf binnen zwei Stunden eine Senkung um 1,3 Grad, die aber nach 6 Stunden bei 39,3 Grad wieder ausgeglichen war.

Bemerkenswert ist hier wieder die Tatsache, daß die gleiche Dosis von 10 mg beim frischen Tier 2 ungleich stärker wirkt. Freilich ist hier auch die absolute Temperatur eine geringere.

**Kaninchen 1, weiblich.**

| Datum | Zeit Uhr | Temperatur | Bemerkungen |
|---|---|---|---|
| 16. II. 12 | 11,30 | 39,0 | Stich mit Hg. |
| | 12,15 | 39,6 | |
| | 1,00 | 40,2 | |
| | 2,00 | 40,3 | |
| | 5,00 | 40,7 | |
| | 6,00 | 40,7 | |
| | 6,30 | 40,7 | Injektion 80 mg p. kg. |
| | 7,00 | 40,0 | |
| | 8,00 | 38,9 | |
| | 8,15 | 38,7 | |
| | 9,45 | 39,0 | |
| | 11,00 | 39,5 | |
| | 12,00 | 40,0 | |
| 17. II. 12 | 8,30 | 40,6 | |
| | 1,00 | 40,7 | |
| | 5,15 | 40,7 | |
| | 6,15 | 40,7 | Injektion 10 mg. |
| | 6,30 | 40,5 | |
| | 6,45 | 40,45 | |
| | 7,00 | 40,45 | |
| | 7,30 | 40,6 | |
| | 8,00 | 40,7 | |
| | 9,00 | 40,8 | |
| | 10,00 | 40,9 | |
| | 11,00 | 40,9 | |
| 18. II. 12 | 11,30 | 40,1 | |
| | 12,30 | 40,1 | |

**Kaninchen 2, 2300 gr.**

| Datum | Zeit Uhr | Temperatur | Bemerkungen |
|---|---|---|---|
| 16. II. 12 | 11,00 | 38,1 | Stich mit Hg. |
| | 12,15 | 38,5 | |
| | 1,00 | 39,3 | |
| | 2,00 | 40,3 | |
| | 3,00 | 40,4 | |
| | 4,00 | 40,2 | |
| | 5,00 | 40,0 | |
| | 7,15 | 40,1 | |
| | 9,15 | 40,5 | |
| | 10,45 | 40,4 | |
| | 12,00 | 40,4 | |
| 17. II. 12 | 9,30 | 39,8 | |
| | 4,00 | 39,8 | |
| | 5,15 | | Injektion 10 mg pro kg. |
| | 5,30 | 39,4 | |
| | 6,30 | 39,0 | |
| | 7,00 | 38,7 | |
| | 7,30 | 38,5 | |
| | 8,00 | 38,6 | |
| | 9,30 | 39,2 | |
| | 10,30 | 39,35 | |
| | 11,30 | 39,3 | |
| 18. II. 12 | 11,30 | 38,5 | |
| | 12,30 | 38,6 | |

Versuch XIX vom 19. 2. 12.

Kaninchen 2500 gr.

Bei dem Tiere wird durch Ventrikelreizung mittels Quecksilber ein Anstieg auf 40,8 Grad erzielt. Eine Injektion von 5 mg. pro kg. =0,5 ccm. einer 2,4 prozentigen Lösung von Natrium nitrosum bleibt in den nächsten 1 1/2 Stunden ohne Wirkung.

Doppel-Versuch XX vom 22. 2. 12.

Kaninchen 1, 2500 g männlich. Kaninchen 2, 2200 g weiblich.

Kaninchen 1 hat nach Hg. Reizung des linken Ventrikels eine Temperatur von 41,7 Grad, eine Injektion von 5 mg. pro kg. Natrium nitrosum hat eine ganz allmähliche Senkung auf 41,2 Grad d. h. also um 0,5 Grad zur Folge, der in den folgenden 1 1/2 Stunden nur ein Anstieg um 0,1 Grad folgt. Eine jetzt wiederholte Injektion mit 10 mg. d. h. der doppelten Dosis, bewirkt eine weitere allmähliche Senkung auf 41,0 Grad, die erst tags darauf ausgeglichen ist, indem die Temperatur auf 41,3 und 41,4 steigt.

Tier 2 mit einer Quecksilber-Hyperthermie von 41,2 Grad erhält eine Injektion von 8 mg pro kg. Natrium nitrosum. Diese sowie eine weitere Injektion der doppelten Dosis bleiben vollständig erfolglos, erst bei einer dritten Gabe von 32 mg pro kg. tritt eine Temperatursenkung von 0,5 Grad auf, die ebenfalls sehr anhaltend ist und erst tags darauf ausgeglichen wird indem die Temperatur auf 41,2 steigt.

Eine intravenöse Applikation von 10 mg. Natrium nitrosum an diesem folgenden Tag hat ebenfalls nur einen Abfall um 0,2 Grad zur Folge, dem nach einer Stunde ein Anstieg um 0,1 Grad wieder folgt. Dagegen bewirkt die folgende Inhalation von Amylium nitrosum eine Senkung um 0,5 Grad. Das Amylnitrit wurde nach 2 Minuten Verdunstungszeit 5 Minuten lang unter der Glasglocke inhaliert, nach 1 1/2 Stunden war die Temperatur wieder um 0,3 Grad gestiegen.

Kaninchen 1, 2500 gr. männlich.

| Datum | Zeit Uhr | Temperatur | Bemerkungen |
|---|---|---|---|
| 22.II 12 | 10,45 | 39,8 | Stich m. Hg. |
| | 11,15 | 39,7 | |
| | 12,15 | 40,9 | |
| | 1,15 | 41,6 | |
| | 3,00 | 41,7 | |
| | 3,30 | 41,7 | Injekt. 5 mg. |
| | 4,00 | 41,5 | |
| | 5,00 | 41,4 | |
| | 5,30 | 41,2 | |

Fortsetzung.

| Datum | Zeit Uhr | Temperatur | Bemerkungen |
|---|---|---|---|
| | 6,00 | 41,3 | |
| | 7,00 | 41,3 | |
| | 7,06 | | Injekt. 10 mg. |
| | 7,30 | 41,1 | |
| | 8,15 | 41,0 | |
| | 10,00 | 41,0 | |
| 23. II. 12 | 10,30 | 41,3 | |
| | 12,15 | 41,4 | |
| | 1,00 | 41,3 | |
| | 3,00 | 41,1 | |

Kaninchen 2, 2200 gr. weiblich.

| Datum | Zeit Uhr | Temperatur | Bemerkungen |
|---|---|---|---|
| 22 II. 12 | 10,45 | 40,1 | Stich m. Hg. |
| | 11,30 | 39,6 | |
| | 12,00 | 39,8 | |
| | 1,00 | 40,5 | |
| | 3,00 | 41,0 | |
| | 4,30 | 41,2 | Injekt. 8 mg. |
| | 5,15 | 41,3 | |
| | 5,30 | 41,2 | |
| | 6,30 | 41,3 | Injekt. 16 mg. |
| | 7,00 | 41,3 | |
| | 7,15 | | Injekt. 32 mg. |
| | 7,45 | 41,0 | |
| | 8,00 | 40,8 | |
| | 9,15 | 40,7 | |
| | 10,00 | 40,7 | |
| 23. II. 12 | 10,30 | 41,2 | |
| | 12,05 | 41,05 | |
| | 1,00 | 41,0 | |
| | 2,00 | 40,8 | |
| | 3,00 | 40,8 | |
| | 4,00 | 40,9 | |
| | 4,30 | 40,9 | Intravenös 10 mg pro kg. |
| | 5,00 | 40,8 | |
| | 5,30 | 40,7 | |
| | 6,00 | 40,8 | |
| | 6,45 | 40,8 | Inhalation von 0,5 ccm Amyl. nitr. unter Glocke 5 Minuten. |
| | 7,00 | 40,7 | |
| | 7,30 | 40,6 | |
| | 7,45 | 40,3 | |
| | 8.00 | 40,3 | |
| | 8,30 | 40,4 | |
| | 9,45 | 40,7 | |
| 24. II. 12 | 11,00 | 40,9 | |

### Versuch XXI vom 21. II. 12.

Kaninchen 2500 gr. weiblich.

Das Tier hat nach der Ventrikelreizung durch Hg. abortiert. Am 22. II. 12 ist die Temperatur konstant nahe 41,0 Grad. Das Tier erhält per os 0,3 ccm unverdünntes Isobutylnitrit: die Senkung um 0,35 Grad ist erst nach 4 1/2 Stunden wieder ausgeglichen.

Protokoll.

| Datum | Zeit Uhr | Temperatur | Bemerkungen |
|---|---|---|---|
| 21. II. 12 | 10,30 | 39,2 | |
| | 11,15 | 39,2 | |
| | 11,20 | | wird der Stich mit Hg ausgef. |
| | 11,45 | | Abort. |
| | 1,00 | 39,7 | |
| | 2,00 | 40,0 | |
| | 3,00 | 40,1 | |
| | 4,00 | 40,2 | |
| | 6,00 | 40,4 | |
| | 8,00 | 40,6 | |
| 22. II. 12 | 2,00 Nachts | 40,9 | |
| | 10,30 Morg. | 40,9 | |
| | 12,20 | 40,9 | |
| | 3,00 | 41,05 | |
| | 3,20 | | erhält das Tier 0,3 ccm Jsóbutylnitrit per os. |
| | 3,45 | 40,95 | |
| | 4,15 | 40,8 | |
| | 4,45 | 40,7 | |
| | 5,15 | 40,7 | |
| | 5,45 | 40,8 | |
| | 6,15 | 40,9 | |
| | 7,00 | 40,95 | |
| | 8,00 | 41,1 | |
| | 10,00 | 41,0 | |
| 23. II. 12 | 10,30 | 39,1 | |
| | 12,30 | 39,1 | |

### Doppel-Versuch XXII vom 24. II. 12.

Kaninchen I 2300 g weiblich.

Kaninchen II 2100 g weiblich.

Beide Tiere erreichen nach dem Stich mit 0,1 ccm. 2proz. Karbols eine Temperaturhöhe von 41,3 Grad. Tier I wird 2 1/2 Minuten unter die Glasglocke gebracht, auf deren Filter 2 Minuten vorher 1,0 ccm Amylnitrit aufgebracht wurde. Diese Applikation wurde Tags darauf wiederholt, beidemal trat Senkung um 0,6 und 0,5 Grad ein; die Kurve erreichte aber nicht mehr die alte Höhe.

Tier II bekommt die halbe Dosis mit doppelter Inhalationszeit, also 0,5 ccm 5 Minuten lang unter der Glasglocke; der Erfolg ist beidemal eine deutliche Senkung. Das erstemal um 1,2 Grad, das zweite Mal um 0,95 Grad.

Bei beiden Tieren sind die Ohrgefäße nach der Inhalation stark gefüllt. Es tritt keinerlei Unruhe ein.

Die Inhalation hat also in allen vier Versuchen ein positives Ergebnis, wie aus der Kurve sehr deutlich ersichtlich. Auch eine etwas schwächere Wirkung bei der Wiederholung der Dosis tritt hervor. Im Vergleich zu meinen Versuchen am normalen Tier ist die tiefere Senkung und der protrahiertere Verlauf der Kurve bemerkenswert.

Versuch vom 24.—26. Februar 1912.

Kaninchen I 2300 g weiblich.

| Datum | Zeit Uhr | Temperatur | Bemerkungen |
|---|---|---|---|
| 24. II. 12 | 11,45 | 39,2 | |
| | 12,15 | | Stich 0,15 ccm 2 % Carbols. |
| | 12,30 | 38,9 | |
| | 1,30 | 39,9 | |
| | 2,00 | 40,6 | |
| | 3,00 | 41,1 | |
| | 4,15 | 41,3 | |
| | 4,45 | 41,3 | Inhal. 1,0 ccm 2 1/2 Min. |
| | 5,15 | 41,1 | |
| | 5,30 | 41,15 | |
| | 5,45 | 40,7 | |
| | 6,15 | 40,7 | |
| | 6,45 | 40,8 | |
| | 7,30 | 41,0 | |
| | 8,00 | 40,9 | |
| 25. II. 12 | 11,00 | 40,3 | |
| | 3,00 | 40,3 | Inhal. 1,0 ccm 2 1/2 Minuten. |
| | 3,15 | 40,0 | |
| | 3,45 | 39,8 | |
| | 4,30 | 39,8 | |
| | 5,00 | 39,9 | |
| | 6,00 | 39,8 | |
| | 7,30 | 39,7 | |
| 26. II. 12 | 12,45 | 39,0 | |

Kaninchen II 2100 g weiblich.

| Datum | Zeit Uhr | Temperatur | Bemerkungen |
|---|---|---|---|
| 24. II. 12. | 11,30 | 39,1 | |
| | 11,45 | | Stich 0,1 ccm 2% Carbols. |
| | 12,45 | 40,0 | |
| | 2,00 | 40,3 | |
| | 3,00 | 41,25 | |
| | 4,00 | 41,2 | Darauf Inhal. 0,5 ccm 5 Min. |
| | 4,30 | 41,0 | |
| | 4,45 | 40,5 | |
| | 5,15 | 40,0 | |
| | 5,45 | 40,1 | |
| | 6,15 | 40,5 | |
| | 7,00 | 40,85 | |
| | 7,45 | 40,9 | |
| 25. II. 12 | 11,00 | 41,1 | |
| | 12,00 | 40,9 | |
| | 2,45 | 41,1 | Inhal. 0,5 ccm 5 Min. |
| | 3,15 | 40,5 | |
| | 4,00 | 40,15 | |
| | 5,00 | 40,3 | |
| | 6,00 | 40,45 | |
| | 6,45 | 40,5 | |
| | 7,30 | 40,6 | |
| 26. II. 12 | 12,45 | 39,4 | |

### Versuch XXIII vom 27. II. 12.

Kaninchen 2600 g männlich.

An diesem Tier ruft Ventrikelreizung durch Einbringen von 0,15 ccm 2 prozentiger Karbolsäure in den Ventrikel eine mäßige Erhöhung auf 40,3 Grad hervor. Per os erhält das Tier 0,5 ccm Amyl. nitrosum purum. Die Senkung um 0,5 Grad ist erst nach 6 Stunden wieder ausgeglichen.

| Datum | Zeit Uhr | Temperatur | Bemerkungen |
|---|---|---|---|
| 27. II. 12 | 12,00 | 39,9 | Es folgt der Stich. |
| | 12,30 | 39,9 | |
| | 12,40 | 39,45 | |
| | 1,00 | 39,5 | |
| | 2,00 | 39,7 | |
| | 3,00 | 39,9 | |
| | 3,30 | 39,9 | |
| | 5.00 | 40,3 | |
| | 5,20 | | 0,5 ccm Amylnitrit per os |
| | 5,30 | 40,0 | |
| | 5,40 | 39,8 | |
| | 6,15 | 39,8 | |
| | 6,45 | 39,9 | |
| | 7,15 | 39,9 | |
| | 9,00 | 39,9 | |
| | 11,45 | 40,2 | |
| 28 II. 12 | 1,00 | 39,8 | |

## Doppel-Versuch XXIV vom 27. II. 12.

Kaninchen I 4400 g weiblich.

Kaninchen II 3200 g männlich.

Bei Tier I wird durch Ventrikelreizung mittelst 0,05 ccm Hg. ein Temperaturanstieg auf 40,9 Grad erzielt. Per os erhält das Tier dann 0,5 ccm Amylnitrit, was eine geringe Senkung um 0,3 Grad zur Folge hat. Nach zwei Stunden wird das Tier zur Inhalation für 5 Minuten unter die Glasglocke gebracht, auf deren Filter 1,0 ccm Amylnitrit vorher verdunstet waren. Es tritt Senkung der Temperatur um 0,45 Grad prompt auf.

Bei Tier II erzielt die Einbringung von Hg. in den Ventrikel eine Temperatur von 40,7 Grad. Durch die Applikation von 0,6 ccm Amylnitrit wird eine sehr deutliche Senkung der Temperatur um 1,5 Grad in 1 1/2 Stunden hervorgerufen. Der Ausgleich dieser Senkung tritt erst nach 8 Stunden ein, wo die Temperatur 40,7 Grad erreicht. Tags darauf wird dieselbe Dosis bei 40,8 Grad gegeben, diesmal aber mit geringerem Effekt, da die Senkung nur 0,6 Grad nach etwa 1 1/2 Stunden beträgt.

Kaninchen I weiblich.

| Datum | Zeit Uhr | Temperatur | Bemerkungen |
|---|---|---|---|
| 27. II. 12 | 11,45 | 39,7 | Stich mit Hg. |
| | 12,45 | 40,4 | |
| | 2,00 | 40'8 | |
| | 2,45 | 40,9 | per os 0,5 ccm. |
| | 3,15 | 40,6 | |
| | 4,00 | 40,6 | |
| | 4,30 | 40,65 | das Tier wird zur Inhalation von 1,0 ccm 5 Min. unter Glocke gebracht. |
| | 4,45 | 40,4 | |
| | 5.00 | 40,3 | |
| | 5,15 | 40,2 | |
| | 5,45 | 40,3 | |
| | 6,15 | 40,5 | |
| | 6.45 | 40,7 | |
| | 7,30 | 40,7 | |
| | 9,00 | 41,2 | |
| | 11,45 | 40,9 | |
| 28. II. 12 | 11,00 | 40,3 | |
| | 1.00 | 40.7 | |

Kaninchen II männlich.

| Datum | Zeit Uhr | Temperatur | Bemerkungen |
|---|---|---|---|
| 27. II. 12 | 11,15 | 39,3 | Stich m. Ilg. |
| | 1,00 | 39,7 | |
| | 2,00 | 40,5 | |
| | 3,00 | 40,6 | |
| | 3,45 | 40,7 | per os 0,6 ccm. |
| | 4,15 | 40,1 | |
| | 4,30 | 39,8 | |
| | 4,45 | 39,3 | |
| | 5,15 | 39,3 | |
| | 5,30 | 39,2 | |
| | 5,45 | 39,3 | |
| | 6,30 | 39,4 | |
| | 7,30 | 39,4 | |
| | 9,00 | 39,8 | |
| | 11,45 | 40,7 | |
| 28. II. 12 | 11,15 | 40,8 | |
| | 1,00 | 40,6 | |
| | 4,15 | 40,8 | per os 0,5 ccm Amylnitrit. |
| | 4,45 | 40,4 | |
| | 5,15 | 40,3 | |
| | 6,00 | 40,2 | |
| | 6,45 | 40,4 | |
| | 7,30 | 40,45 | |
| | 8,00 | 40,3 | |
| | 10,00 | 40,6 | |
| 29. II. 12 | 8,00 | 40,4 | |

Daß die Nitrite, entsprechend der Annahme von Herrn Prof. Jacobj, als die Temperatur herabsetzende Substanzen aufzufassen sind, zeigen diese Versuche in unzweifelhafter Weise, Auf welchen Grundlagen diese Wirkung jeweils beruht, wird indessen erst durch weitere Untersuchungen mit denen man im pharmakologischen Institut z. Z. beschäftigt ist, festgestellt werden.

Daß bei der Inhalation des Amylnitrits der Erfolg am hyperthermischen Kaninchen viel deutlicher als am normalen hervortritt, ist wohl nicht zu beanstanden. Die Frage, warum dies der Fall ist, läßt sich zunächst nicht beantworten. Der Mechanismus ist offenbar ein sehr komplizierter.

Zum Schlusse möchte ich Herrn Prof. Dr. Jacobj und Herrn Dr. Walbaum vielen Dank sagen für die weitgehende Unterstützung und das liebenswürdige Entgegenkommen, die ich bei meiner Arbeit erfahren durfte.

---

V.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Tübingen.

# 10. Ein weiterer Beitrag zur Wirkung der Nitrite auf die Körpertemperatur des Kaninchens.

Von

Professor Dr. C. Jacobj.

---

Die vor zwei Jahren durch einige orientierende Versuche von mir festgestellte Tatsache, daß bei den durch Hirnreizung (Wärmestich) hyperthermisch gemachten Kaninchen bereits sehr kleine Mengen Nitrite, sei es als Amylnitrit inhaliert oder als Natrium nitrosum subkutan oder intravenös injiziert, genügen, um einen nicht unerheblichen Abfall der Temperatur zu erzeugen, ließ es von Interesse erscheinen, die eigenartige Wirkung der Nitrite auf die Körpertemperatur sowohl des normalen als des durch Hirnreizung hyperthermisch gemachten Kaninchens bei verschiedener Applikationsart und verschiedenen Dosen näher kennen zu lernen.

Konnte doch gehofft werden, daß so mit Hilfe der Nitrite, welche je nach der Dosis und Applikationsform die Möglichkeit bieten, in verschiedenem Umfang die Gefäße einzelner wichtiger Stromgebiete, so die des Gehirns, der Haut, sowie der Bauchhöhle, eventuell auch der Lunge zur Erschlaffung zu bringen, gelingen werde, Anhaltspunkte über den Einfluß, welchen die so bewirkten Veränderungen der Blutverteilung im Körper auf die Temperaturregulierung ausüben, zu gewinnen.

Ich veranlaßte deshalb Herrn J. Krauss Versuche in dieser Richtung mit Amylnitrit und Natrium nitrosum unter Verwendung verschiedener Applikationsformen auszuführen. Die Ergebnisse dieser Versuche sind vorstehend in diesem Heft mitgeteilt worden. Es bestätigten dieselben zunächst, daß den Nitriten zweifellos eine Temperatur erniedrigende Wirkung am hyperthermisch gemachten Kaninchen zukommt, sie zeigten aber auch, daß die Temperatur erniedrigende Wirkung ebensowohl am normalen Tiere hervortritt.

Der Ausschlag des Effektes am normalen und hyperthermischen Tiere nach verschieden großen Dosen schien aber zunächst bei Betrachtung der Versuchsergebnisse in keinem regelmäßigen, klaren

Verhältnis zu der Größe der Dosen zu stehen, sondern erheblichen, schwer zu erklärenden Wechseln unterworfen zu sein. Wohl deuteten die für die Temperaturdepression gefundenen Zahlen darauf hin, daß im allgemeinen die Nitritwirkung bei hyperthermisch gemachten Kaninchen, zumal bei kleineren Dosen, stärker ausfällt als beim normalen Tiere; aber bei Anwendung von größeren Gaben verwischen sich diese Unterschiede immer mehr. Krauss gewann zudem den Eindruck, daß nach wiederholter Anwendung am gleichen Tiere die Nitritwirkung nachließ, so daß eine gewisse Gewöhnung anzunehmen nahe lag, welche die Beurteilung des Effektes bei solchen Versuchen mit wiederholter Applikation von Nitriten sehr erschwerte[1]). Nur nach sehr großen Gaben traten regelmäßig, aber hier sowohl am normalen wie hyperthermischen Tiere, bedeutende, und zwar nahezu gleich starke Temperaturabfälle auf. Diese aber erschienen von geringerem Interesse, da hier offenbar eine allgemeine Erschlaffung der Gefäße unter Blutdrucksenkung, eventuell sogar eine neben der Gefäßwirkung sich geltend machende Methämoglobinbildung, die zur Schädigung der Oxydation und dadurch auch zur Einschränkung der Wärmeproduktion führte, vorlag, so daß von den hier am normalen und hyperthermischen Tiere auftretenden großen Ausschlägen für eine Klärung des Mechanismus der Wärmeregulation nicht viel zu erwarten war.

Die Gewinnung eines Überblicks über die Versuchsergebnisse war, abgesehen davon, daß verschiedene Amylnitritpräparate zur Anwendung gelangt waren, vor allem auch dadurch wesentlich erschwert, daß bei der wechselnden Art der Applikation die jeweils zur Wirkung gelangten Nitritmengen sich nicht ohne weiteres miteinander vergleichen ließen. Um einen solchen Vergleich einigermaßen zu ermöglichen, mußte versucht werden, alle Werte tunlichst durch entsprechende Umrechnung auf eine gleiche Grundlage zu bringen.

Ich glaube dies dadurch bis zu einem gewissen Grad erreicht zu haben, daß ich die angewandten Dosen der verschiedenen Präparate auf Nitrit ($NO_2$), und zwar pro Kilo Tier auf Grund der gegebenen Verhältnisse so weit möglich umrechnete. Dabei wurde der Gehalt des Amylnitrits an $NO_2$ zu 40%, der Gehalt des Natrium nitrosum zu 66% gerechnet. Es wurde 1 ccm Amylnitrit = 0,9 g, 1 ccm Isobutylnitrit = 0,85 g, der Inhalt einer Kapillare Amylnitrit, entsprechend unseren späteren Wägungen, zu etwa 0,1 g und

1) Wie aus der nachfolgenden Betrachtung hervorgehen dürfte, erscheint indessen bei Berücksichtigung aller für die Beurteilung der Temperaturausschläge in Betracht zu ziehender Momente eine solche Auffassung nicht wohl haltbar.

30 Tropfen Amylnitrit = 1 ccm, d. h. zirka 0,9 g in Rechnung gesetzt.

Bei der Berechnung der Inhalationsversuche unter der Glocke wurde, da diese 50 l faßte, die Amylnitritmenge auf dieselbe gleichmäßig verteilt angenommen, und dann, da sich durch wiederholte messende Versuche ergeben hatte, daß ein Kaninchen pro Minute etwa 1 l Luft atmet, für jede Minute des Verweilens des Tieres unter der Glocke die Aufnahme eines Liters des Luftgemisches angenommen und daraus die pro Kilo Tier eingeatmete Nitritmenge berechnet.

Daß diese Art der Berechnung wenigstens bis zu einem gewissen Grad zutreffende Werte liefert, dürfte ein Vergleich der Wirkungseffekte bei Krauß mit meinen eigenen später aufzuführenden Versuchen zeigen, bei welchen ich, um wirklich genaue Dosierung zu erreichen, Luft-Amylnitritgemische von genau bestimmtem Gehalt aus einem Gasometer einatmen ließ.

Daß die bei der Inhalation nach diesen beiden Applikationsarten berechneten Nitritmengen nicht als völlig in das Blut aufgenommen angesehen werden können, sondern die wirklich aufgenommenen Mengen niedriger anzusetzen sind, ist klar, da das eingeatmete Nitrit-Luftgemenge ja nur zum Teil bis in die Alveolen gelangt und seinen Nitritgehalt ans Blut abgibt, ein Teil aber mit der Atmungsluft unresorbiert verloren geht, wie auch der Geruch der letzteren zeigte. Zudem ist ja die Aufnahme des Amylnitrits ins Blut von dem Partialdruck des Amylnitrits im Luftgemisch bei seiner geringen Löslichkeit im Wasser vor allem abhängig, so daß diese Inhalationsversuche in ihren Dosenwerten nicht in unmittelbaren Vergleich mit den Dosen nach Applikation per os und subkutan gesetzt werden können. Immerhin gibt doch das letztgenannte Berechnungsverfahren einen gewissen Anhalt für die Dosierung bei der Inhalation und wird ja auch für die Beurteilung der Wirkung der Inhalationsnarkotika: Chloroform, Äther usw. verwendet.

Zur Kontrolle und Ergänzung der Kraußschen Versuche wurden von mir eine Reihe neuer Versuche mit genau dosierten Luft-Amylnitritgemischen am normalen und hyperthermischen Tiere, sowie ein Versuch mit intravenöser Injektion einer kleinen Natrium nitrosum-Gabe beim hyperthermischen Tiere als Ergänzung zu meinem Versuch vor zwei Jahren angestellt.

Es mögen hier zunächst die Protokolle dieser meiner, die Kraußschen ergänzenden Versuche wiedergegeben sein. Hinsichtlich der Art ihrer Ausführung sei zunächst folgendes bemerkt.

Zu meinen Inhalationsversuchen wurden stets genau gewogene

Mengen Amylnitrit zur Herstellung der Luftgemische verwendet. Die Gemische stellte ich derart her, daß zunächst die Amylnitritkapillaren, nachdem sie mit Inhalt gewogen waren, durch einen durchstochenen Kork gesteckt wurden, welcher in die Öffnung des Schenkels eines U-förmigen Chlorkalciumrohrs paßte, dessen andere mit dem Gasometer verbundene weite Schenkelöffnung durch einen Kork geschlossen war. Nachdem das untere, durch Schütteln von Amylnitrit freigemachte Ende der Kapillare mit dem Glasmesser geritzt, über der Öffnung des U-Rohres abgebrochen und dann schnell in das U-Rohr eingeführt war, wurde unter langsamem Durchtretenlassen von Luft durch das Ansatzröhrchen dieser Seite des U-Rohres unter Ausfließenlassen von Wasser aus dem gefüllten Gasometer, welcher mit dem zweiten Schenkel des U-Rohrs verbunden war, die Amylnitritdämpfe angesaugt, und nun auch das obere Ende der Kapillare abgeschnitten, so daß der Inhalt der Kapillare sich jetzt ganz in das U-Rohr entleerte und hier von dem durchstreichenden regulierbaren Luftstrom langsam aufgenommen, in den Gasometer überging.

Darauf wurde die Kapillare und die beiden abgeschnittenen Enden zurückgewogen und so der Inhalt an Amylnitrit bestimmt. Das Gemisch wurde meist mit 40 l Luft hergestellt. Größere Konzentrationen wurden durch Verdunsten des Inhaltes von zwei Kapillaren auf 30 oder 40 l, verdünntere Gemische durch Zusatz entsprechender Luftmengen zu abgemessenen Gasgemischvolumina in einem zweiten Gasometer hergestellt. In letzterem Falle wurde der Zutritt von Luft in den Gasometer durch Ansaugen unter Abfließenlassen von Wasser und stets unter Vorschalten eines Wasserventils vor das Eintrittsrohr bewirkt, so daß ein Austritt von Gasen aus dem Gasometer nicht stattfinden konnte.

Die Luft-Amylnitritgemische wurden dann von den Tieren unter Anwendung unserer jetzt gebräuchlichen, von Dr. Walbaum beschriebenen Schnauzenkappe mit sehr geringem schädlichen Raum eingeatmet, wobei in die Leitung am Gasometer ebenfalls ein Wasserventil eingeschaltet war, von dem aus das Gas dann in eine Schweineblase gelangte, aus welcher es unter Nulldruck durch ein Klappenventil in die Schnauzenkappe eintrat und durch ein Wasserventil dieselbe bei der Exspiration verließ.

Es ergab sich, daß die Tiere pro Minute etwa 1 l Gas verbrauchten, was auch mit dem durch direkte Messung der Atemvolumina festgestellten Volumen pro Minute annähernd übereinstimmte.

Den Verlauf und die Ergebnisse unserer Versuche mögen die folgenden Protokolle zeigen:

### Versuch I.

Normales Kaninchen, 2500 g. Amylnitritinhalation.

Versuch 27. XI. 12.

| Zeit | Temperatur | |
|---|---|---|
| 12,45 Uhr | 39,1° | |
| 3,53 | 39,3 | |
| 4,07 | 39,2 | |
| 4,09—4,14 | | 5 Min. Inhalation, Amylnitritgemisch durch Schnauzenkappe und Ventil; 0,094 g Amylnitrit auf 40 l = 2,35 mg Amylnitrit auf 1 l, auf 5 l = 11,75 mg Amylnitrit. Inhaliert werden also 1,88 mg Nitrit pro kg. |
| 4,15 Uhr | 39,25° | + 0,05 (± 0) |
| 4,25 | 39,25 | |
| 4,39 | 39,25 | |
| 4,39—4,54 | | 15 Min. Inhalation obigen Gemisches durch Ventil und Schnauzenkappe. Inhaliert werden also 5,64 mg Nitrit pro kg. |
| 4,55 Uhr | 39,20° | — 0,05 (± 0) |
| 5,10 | 39,20 | |
| 5,30 | 39,30 | |
| 6,00 | 39,40 | |
| 8,00 | 39,48 | |

Die Amylnitritinhalationen sind hier also beidemal ohne Wirkung.

### Versuch II.

Kaninchen 2750 g, mit Wärmestich. Amylnitritinhalation.

Versuch 11. XII. 12.

| Zeit | Temperatur | |
|---|---|---|
| 9,00 Uhr | 39,7° | |
| 11,30 | 39,5 | |
| 1,15 | 39,6 | darauf Stich auf der rechten Seite mit Paraffingemisch und Karbolsäure 0,1 ccm, 18 mm tief, fließt zum Teil ab. Wärmedeckel etwa 43° [1]). |
| 1,35 | 39,0 | |
| 2,00 | 39,5 | |
| 3,15 | 40,1 | |
| 4,15 | 40,3 | |
| 4,55 | 40,2 | |
| 5,20 | 40,35 | |

1) cf. d. Arch. Bd. 70, S. 179.

| Zeit | Temperatur | |
|---|---|---|
| 5,23—5,38 Uhr | | 15 Min. Inhalation von Amylnitrit 1 Kapillare = 0,113 g auf 30 l, davon 15 l etwa geatmet, dabei zweimal gezappelt = 56,5 mg Amylnitrit = 20,6 mg pro kg = 8,2 mg Nitrit pro kg. |
| 5,40 | 39,2° | — 1,15° |
| 6,08 | 39,4 | |
| 7,10 | 39,6 | |
| 7,30 | 39,85 | |
| 8,00 | 40,05 | |

### Versuch III.

Kaninchen (etwa 2500 g); Wärmestich, Amylnitritinhalation.

11. XII. 12.

| Zeit | Temperatur | |
|---|---|---|
| 9,30 Uhr | 39,1° | |
| 11,15 | 39,6 | |
| 12,50 | 39,3 | |
| 12,55 | | Wärmestich, Paraffingemisch 12 mm tief, 0,1 ccm injiziert. |
| 1,08 | 38,7 | |
| 2,00 | 39,75 | |
| 3,15 | 40,5 | |
| 4,00 | 40,6 | |
| 5,00 | 40,6 | |
| 5,00—5,15 | | d. h. 15 Min. Inhalation (Kapillare 0,113 g Amylnitrit) auf 30 l Luft 15 l geatmet = 9,0 mg Nitrit pro kg |
| 5,15 Uhr | 40,3° | |
| 5,45 | 40,35 | |
| 6,05 | 40,2 | — 0,4 |
| 7,00 | 40,65 | |
| 7,30 | 40,57 | |
| 8,00 | 40,58 | |
| 8,15 | 40,6 | |
| 9,30 | 40,7 | |
| 10,20 | 40,7 | |
| 12. XII. 7,10 | 40,7 | |
| 9,15 | 40,5 | |
| 12,20 | 40,8 | |
| 3,45 | 40,9 | |
| 3,51—4,06 | | also 15 Min. Inhalation (1 Kapill. = 0,119 Amylnitrit) auf 30 l Luft, 15 l geatmet = 9,4 mg Nitrit pro kg. |
| 4,08 | 40,22 | |
| 4,40 | 39,7 | |
| 5,10 | 39,4 | — 1,5 |
| 6,45 | 39,7 | |

### Versuch IV.

Kaninchen etwa 2500 g, Wärmestich, Amylnitritinhalation.
18. I. 13.

| Zeit | Temperatur | |
|---|---|---|
| 9,30 Uhr | 39,4° | |
| 10,20 | 39,1 | |
| 11,35 | 39,05 | |
| 11,40—11,45 | | Wärmestich Karbolsäure 2%, drei Tropfen in d. Ventrikel, Wärmedeckel |
| 11,50 Uhr | 38,9 | 41°. |
| 1,15 | 40,3 | |
| 2,15 | 40,5 | Zimmertemperatur 20°. |
| 3,00 | 40,6 | |
| 3,45 | 40,6 | |
| 3,57—4,12 | | 15 Min. Amylnitrit inhaliert. Gemisch: 40 l mit 0,1325 g Amylnitrit; es werden also 7,3 mg Nitrit pro kg |
| 4,15 Uhr | 40,35 | inhaliert. |
| 4,45 | 40,05 | — 0,55° |
| 5,20 | 40,20 | |
| 5,55 | 40,30 | |
| 6,45 | 40,30 | |

### Versuch V.

Kaninchen etwa 2500 g, Wärmestich, Amylnitritinhalation.
18. I. 13.

| Zeit | Temperatur | |
|---|---|---|
| 9,30 Uhr | 39,3° | |
| 10,20 | 39,2 | Zimmertemperatur 18°. |
| 11,30 | 39,2 | |
| 12,10 | 39,1 | |
| 12,12—12,22 | | Wärmestich, Karbolsäure 2%, drei Tropfen in den Ventrikel, Wärme- |
| 12,25 | 38,95 | kasten 47°. |
| 1,20 | 40,2 | |
| 2,15 | 40,8 | Zimmertemperatur 20°. |
| 3,10 | 40,85 | |
| 4,15 | 40,7 | |
| 4,20—4,35 | | d. h. 15 Min. Inhalation 0,1325 g Amylnitrit auf 40 l, davon geatmet 15 l = 7,3 mg Nitrit pro kg. |
| 4,40 Uhr | 40,4 | |
| 5,15 | 39,95 | — 0,75° |
| 5,50 | 40,1 | |
| 6,50 | 40,1 | |
| 8,15 | 40,4 | |
| 9,20 | 40,4 | |
| 10,05 | 40,2 | |
| 11,05 | 40,3 | |

### Versuch VI.

**Kaninchen 2800 g, Wärmestich, Inhalation von Amylnitrit.**

**13. II. 13.**

| | Zeit | Temperatur | |
|---|---|---|---|
| | 9,30 Uhr | 38,8° | |
| | 10,30 | 38,9 | |
| | 10,35—10,48 | | Wärmestich mit Hg 0,05 ccm ins Infundibulum. Wärmekasten 48°. |
| | 10,55 Uhr | 38,9 | |
| | 11,55 | 40,2 | |
| | 2,30 | 40,6 | |
| | 2,50 | 40,85 | |
| | 3,00 | 40,6 | |
| | 4,05 | 40,95 | |
| | 4,50 | 41,15 | |
| | 5,35 | 41,00 | |
| | 6,20 | 41,4 | |
| | 8,30 | 41,2 | |
| | 9,40 | 41,4 | |
| | 11,00 | 41,2 | |
| 14. II. | 7,15 | 40,9 | |
| | 9,30 | 40,85 | |
| | 11,55 | 41,1 | |
| | 1,05 | 41,0 | |
| | 2,35 | 41,2 | |
| | 4,15 | 41,15 | |
| | 4,17—4,22 | | d. h. 5 Min. Inhalation 0,096 g Amylnitrit auf 40 l, davon 5 l auf 15 l verdünnt = 0,012 g Amylnitrit, davon 5 l geatmet = 0,004 g 0,57 mg Nitrit pro kg. |
| | 4,27 Uhr | 41,17 | + 0,02°. |
| | 4,45 | 40,95 | — 0,2 |
| | 5,07 | 41,15 | |
| | 5,29 | 41,17 | |
| | 5,31—5,46 | | d. h. 15 Min. Inhalation 0,096 g Amylnitrit auf 40 l, davon 10 l = 24 mg Amylnitrit, auf 30 l verdünnt, davon 15 l geatmet = 12 mg Amylnitrit = 1,72 mg Nitrit pro kg |
| | 5,49 Uhr | 40,93 | |
| | 6,09 | 40,90 | |
| | 6,30 | 40,50 | — 0,67° |
| | 7,00 | 40,8 | |
| | 7,30 | 41,0 | |
| | 8,00 | 41,2 | |
| | 10,00 | 41,1 | |

## Versuch VII.

Kaninchen etwa 2500 g, Wärmestich, Amylnitritinhalation.

| Zeit | Temperatur | |
|---|---|---|
| 20.I.13. 3,00 Uhr | 39,5° | |
| 6,00 | 39,6 | |
| 9,09 | 39,8 | |
| 20.I.13. 9,30 | 39,5 | |
| 12,15 | 39,4 | |
| 12,20—12,27 | | Wärmestich mit Karbolsäure 2% drei Tropfen in den linken Ventrikel. Wärmedeckel 42°. |
| 12,30 Uhr | 39,8 | |
| 1,04 | 40,6 | |
| 1,30 | 40,3 | Zimmertemperatur 19—21°. |
| 2,45 | 41,1 | |
| 3,30 | 41,15 | |
| 3,55 | 41,15 | |
| 4,00—4,14 | | also 14 Min. Inhalation 0,1175 g Amylnitrit auf 20 l, 14 l = 0,082 g Amylnitrit = 12,9 mg Nitrit pro kg |
| 4,16 Uhr | 41,1 | |
| 4,30 | 41,05 | |
| 5,00 | 40,85 | — 0,3° |
| 5,30 | 40,95 | |
| 6,00 | 41,1 | |
| 6,30 | 41,38 | |
| 7,20 | 41,2 | |
| 8,35 | 41,0 | |
| 9,45 | 40,8 | |
| 10,50 | 40,6 | |

## Versuch VIII.

Kaninchen 2500 g, Wärmestich, Injektion (intravenös) von Natrium nitrosum.

15. II. 13.

| Zeit | Temperatur | |
|---|---|---|
| 9,30 Uhr | 38,9° | |
| 10,00 | 38,9 | |
| 10,40 | 38,85 | |
| 10,55—11,10 | | Wärmestich mit Hg. ins Infundibulum Wärmedeckel 42—44° |
| 11,15 Uhr | 38,8 | |
| 11,40 | 39,4 | |
| 1,00 | 40,8 | |
| 2,00 | 41,1 | |
| 3,00 | 41,2 | |
| 3,05—3,15 | | In die rechte Beinvene injiziert 0,5 ccm 1% Natriumnitritlösung = 5 mg = 2 mg pro kg = 1,33 mg Nitrit pro kg |

| Zeit | Temperatur | |
|---|---|---|
| 3,18 Uhr | 41,0° | |
| 3,40 | 40,7 | — 0,5° |
| 3,55 | 40,92 | |
| 4,15 | 40,9 | |
| 4,40 | 41,0 | |
| 5,10 | 41,0 | |

Die folgende Tabelle I möge die Ergebnisse unserer Versuche kurz zusammen fassen.

Tabelle I.

Unsere Ergebnisse der Versuche mit Amylnitritinhalation am normalen und hyperthermischen Kaninchen.

| Nr. d. Versuchs | Gewicht des Tieres | Dauer der Inhalation | Gehalt d. Luft p. L. an mg Amylnitr. | Eingeatmete Menge Amylnitr. p. kg Tier | berechnet auf $NO_2$ p. kg Tier | Temperaturausschlag ° C. |
|---|---|---|---|---|---|---|
| I a. | c. 2500 normal. T. | 5 | 2,35 | 4,7 | 1,88 | ± 0,0 (+0,05) |
| I b. | c. 2500 normal. T. | 15 | 2,35 | 13,1 | 5,64 | ± 0,0 (—0,05) |
| II. | 2750 hyperth. T. | 15 | 3,7 | 20,6 | 8,2 | — 1,5 |
| III a. | 2500 » » | 15 | 3,7 | 22,6 mg | 9,0 mg | — 0,4 |
| III b. | 2500 » » | 15 | 3,7 | 23,4 | 9,4 | — 1,5 |
| IV. | c. 2500 » » | 15 | 3,3 | 18,2 | 7,3 | — 0,55 |
| V. | c. 2500 » » | 15 | 3,3 | 18,2 | 7,3 | — 0,75 |
| VI a. | 2800 » » | 5 | 0,8 | 1,44 | 0,57 | — 0,2 |
| VI b. | 2800 » » | 15 | 0,8 | 4,6 | 1,72 | — 0,67 |
| VII. | 2500 » » | 14 | 5,8 | 32,4 | 12,9 | — 0,3 |
| VIII. | 2500 » » | 0,5 ccm 1% Natriumnitritlösung i. d. Vene | | = 2 mg $NaNO_2$ p. kg | = 1,33 | — 0,5 |

Überblicken wir nun die Ergebnisse der Kraußschen Versuche zusammen mit denen dieser neuen Versuche auf Grund der folgenden, dieselben vereinigt enthaltenden Tabelle II, in welcher die Reihenfolge nach den zur Anwendung gebrachten $NO_2$-Dosen pro kg getroffen wurde und zugleich die Wirkungsausschläge in der Temperatur beim normalen und hyperthermischen Tiere nebeneinander eingetragen sind, und welche in den drei Hauptspalten die verschiedenen Applikationsformen der Inhalation, der Applikation per os und subkutaner Applikation getrennt zur Anschauung bringt (s. Seite 140/141).

Diese Zusammenstellung zeigt zunächst, daß am normalen Tiere bei allen drei Applikationsarten nach Gaben bis 10 mg $NO_2$ pro kg die Temperatursenkungen geringe, nahezu in das Bereich der nor-

malen Temperaturschwankungen fallende, d. h. zwischen — 0,1 und — 0,35° liegende sind.

Nur eine Ausnahme im Versuch Nr. 8, Spalte Ia ist zu verzeichnen, in welchem nach 6,4 mg $NO_2$ pro kg die Temperatur um 0,5° beim normalen Tiere sinkt. Hier liegen aber insofern besondere Verhältnisse vor, als dieser Versuch eine Stunde nach der Inhalation von 20 Tropfen Amylnitrit beim gleichen Tier mit 30 Tropfen angestellt, aber nur 2 Minuten dieses konzentriertere Gemisch eingeatmet wurde, so daß hier wohl eine gewisse kumulierende Wirkung anzunehmen ist.

Bei großen, etwa über 30 mg $NO_2$ pro kg liegenden Gaben sehen wir dagegen regelmäßig auch am normalen Tiere starke Senkungen der Temperatur von über — 0,5° sogar bis — 2,5° auftreten. Unter diese Fälle dürfen wohl auch jene Versuche mit starker Senkung an normalen Tieren um 1,25° und um 3,3° in Versuch Ib und IV der Kraußschen Arbeit gerechnet werden, bei denen jedenfalls sehr große Mengen bzw. akut zur Wirkung gelangten, welche sich aber nicht berechnen lassen.

Werden mittlere zwischen diesen als kleine und große bezeichnet liegende Gaben angewandt, so schwankt der Effekt in sehr auffallender Weise hin und her.

Vergleichen wir den Wirkungseffekt bei den einzelnen Applikationsarten und beginnen mit den Inhalationsversuchen beim normalen und hyperthermischen Tiere, so tritt hier auf das allerdeutlichste hervor, daß sich die hyperthermischen Tiere kleinen $NO_2$-Gaben gegenüber sehr viel stärker reagierend erweisen als die normalen Tiere, denn der Effekt der Dosen von 7 bis 10 mg $NO_2$ pro kg liegt hier bei 11 hyperthermischen Tieren zwischen 0,4° und 1,5° und zwar so, daß der Mittelwert aus sämtlichen 11 Versuchen hier — 0,77° beträgt. Bei Ausschaltung des Versuchs Nr. 12 dieser Reihe, bei welchem die Inhalation in den aufsteigenden Ast der Kurve fällt und wohl deshalb weniger wirksam ist, ergibt sich aber sogar als Mittel 0,815°, so daß hier der Temperaturabfall nahezu einen Grad beträgt, während bei den Versuchen mit kleinen Dosen am normalen Tiere unter Ausschluß von Versuch Nr. 8, bei welchem bei allerdings kurzer Einatmungszeit die absolute Konzentration mit etwa 18 mg Amylnitrit pro Liter eine sehr hohe war, so daß hierdurch der Effekt wohl stärker wurde, sich als Mittelwert nur — 0,13° ergibt.

Mit Applikation per os liegen vornehmlich Versuche am normalen Tiere vor. Diese zeigen, daß etwa bis zu 12 mg $NO_2$ pro kg die Wirkung wie bei der Inhalation nur eine verhältnismäßig

## II. Übersichtstabelle

Die Mengen auf mg $NO_2$ p. Kilo berechnet
unter Beifügung der Versuchs-

| I. Inhalation | | | | | | | | II. Applikation | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| a) normal. Tiere | | | | b) hypertherm. Tiere | | | | a) normal. Tiere | | | |
| | Menge in mg p. kg | Temperatur-abf. | Versuchs-Nr. | | Menge in mg p. kg. | Temperatur-abf. | Versuchs Nr. | | Menge in mg p. kg. | Temperatur-abf. | Versuchs-Nr. |
| 1. | 0,04 | = —0,2 | K. IIIb | 1. | 0,57 | = —0,2 | J. VIa | | | | |
| 2. | 1,44 | = —0,25 | K. IIa | 2. | 1,72 | = —0,67 | J. VIb. | | | | |
| 3. | 1,48 | = —0,3 | K. Ia | | | | | | | | |
| 4. | 1,88 | = ±0,0 | J. Ia | | | | | | | | |
| 5. | 2,08 | = —0,2 | K. Va | | | | | | | | |
| 6. | 3,60 | = ±0,0 | K. IIb | | | | | 1. | 4,8 | = +0,3 | K. VI[1] |
| 7. | 5,64 | = ±0,0 | J. Ib | | | | | | | | |
| 8. | 6,40 | = —0,5 | K. Vb | 3. | 7,3 | = —0,55 | J. IV | 2. | 7,0 | = —0,3 | K. VIII |
| | | | | 4. | 7,3 | = —0,75 | J. V | | | | |
| | | | | 5. | 7,84 | = —0,6 | K. XXIIa[1] | | | | |
| | | | | 6. | 7,84 | = —0,5 | K. XXIIa[2] | | | | |
| | | | | 7. | 8,00 | = —0,5 | K. XXb[5] | | | | |
| | | | | 8. | 8,20 | = —0,45 | K. XXIVa[2] | | | | |
| | | | | 9. | 8,20 | = —1,15 | J. II | | | | |
| | | | | 10. | 8,56 | = —1,2 | K. XXIIb[1] | | | | |
| | | | | 11. | 8,56 | = —0,95 | K. XXIIb[2] | | | | |
| | | | | 12. | 9,00 | = —0,4 | J. IIIa | 3. | 11,2 | = —0,2 | K. VI[2] |
| | | | | 13. | 9,4 | = —1,5 | J. IIIb | 4. | 15,6 | = —0,4 | K. Xa[1] |
| | | | | 14. | 12,9 | = —0,3 | J. VII | 5. | 16,0 | = —0,15 | K. VII |
| | | | | | | | | 6. | 16,5 | = —0,5 | K. VIII |
| 8. | (?) | = —0,4 | K. IIIa | | | | | | | | |
| | | | | | | | | 7. | 25,9 | = —1,2 | K. Xb[1] |
| | | | | | | | | 8. | 26,6 | = —0,25 | K. Xa[2] |
| | | | | | | | | 9. | 26,6 | = ±0,0 | K. Xa[3] |
| | | | | | | | | 10. | 46,16 | = —0,8 | K. IX[1] |
| | | | | | | | | 11. | 46,16 | = —0,8 | K. IX[2] |
| 9. | (?) | = —3,3 | K. IV | | | | | 12. | 47,00 | = —0,55 | K. Xb[2] |
| | | | | | | | | 13. | 51,6 | = —0,8 | K. Xb[3] |
| | | | | | | | | 14. | 78,3 | = —2,5 | K. Xa[4] |

über die Nitritversuche

neben den Temperatursenkungen in °C.
Nummer. K. = Krauß, J. = Jacobj.

| in das Maul | | | III. Intravenöse oder subkutane Injektion | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| b) hypertherm. Tiere | | | a) normal. Tiere | | | b) hypertherm. Tiere | | |
| Menge in mg p. kg | Temperatur-abf. | Versuchs-Nr. | Menge in mg p. kg | Temperatur-abf. | Versuchs-Nr. | Menge in mg p. kg | Temperatur-abf. | Versuchs-Nr. |
| | | | | | | 1. 0,5 | = —0,5 | J. alter Vers. |
| | | | | | | 2. 1,33 | = —0,5 | J. VIII |
| | | | 1. 3,30 | = —0,1 | K. XIIIa$^1$ | 3. 3,3 | = —0,5 | K. XXa$^1$ |
| | | | 2. 4,90 | = —0,35 | K. XIIIb$^1$ | | | |
| | | | 3. 4,95 | = ±0,0 | K. XIIIb$^2$ | | (+0,1) | |
| | | | 4. 5,28 | = —0,1 | K. XIIIa$^2$ | 4. 5,3 | = ±0,0 | K. XXb$^1$ |
| | | | 5. 6,60 | = —0,15 | K. XIVa$^1$ | 5. 6,6 | = —0,25 | K. XVIIIa$^2$ |
| | | | (kurz vorher + 0,3) | | | 6. 6,6 | = —0,30 | K. XXa$^2$ |
| | | | | | | 7. 6,6 | = —1,3 | K. XVIIIb |
| | | | | | | 8. 6,6 | = —0,2 | K. XXb$^4$ |
| | | | | | | 9. 10,7 | = ±0,0 | K. XXb$^2$ |
| | | | 6. 13,2 | = —0,5 | K. XIVb$^1$ | | | |
| | | | 7. 19,8 | = —0,1 | K. XIVa$^2$ | | | |
| | | | | | | 10. 21,3 | = —0,6 | K. XXb$^3$ |
| | | | 8. 26,4 | = —0,5 | K. XIVb$^2$ | | | |
| | | | | | | 11. 32,0 | = —0,6 | K. XXb$^{2+3}$ |
| | | | 9. 39,6 | = —0,6 | K. XIVa$^3$ | | | |
| 1. 41,2 | = —0,3 | K. XXIVa$^1$ | | | | | | |
| 2. 56,24 | = —0,6 | K. XXIVb$^2$ | 10. 52,8 | = —0,9 | K. XIVb$^3$ | 12. 53,3 | = —2,0 | K. XVIIIa$^1$ |
| 3. 67,6 | = —1,5 | K. XXIVb$^1$ | 11. 52,8 | = —2,0 | K. XV | | | |
| 4. 69,2 | = —0,5 | K. XXIII | | | | | | |

geringe ist, ja hier sogar eventuell bei kleinen Gaben eine Steigerung der Temperatur auftreten kann, so in Versuch Nr. 1 bei 4,8 mg $NO_2$ pro kg + 0,3°[1]), während nach Gaben zwischen 15 und 30 mg $NO_2$ pro kg der Ausschlag zwischen ± 0 und — 1,2 liegt und außerordentlich wechselnde, in keine direkte Beziehung zu der Größe der angewandten Dosen zu bringende Schwankungen zeigt. Bei Gaben über 40 mg pro kg sehen wir aber auch hier in den fünf vorliegenden Versuchen einen sehr bedeutenden Temperaturabfall von im Mittel — 1,1° eintreten.

Die drei mit entsprechend großen zwischen 50 und 70 mg pro kg liegenden Gaben am hyperthermischen Tiere angestellten Versuche aber ergeben, wie man sieht, gleichfalls diesen starken Abfall von im Mittel — 0,86°, der also nahezu dem am normalen Tiere gleichkommt, sogar etwas kleiner als bei diesem ist.

Die Wirkung der Gabe von 41,2 mg pro kg per os mit nur — 0,3° am hyperthermischen Tiere dürfte ebenso wie die nach 12,9 mg $NO_2$ pro kg mit — 0,3° bei Inhalation am hyperthermischen Tiere gefundene Temperaturschwankung offenbar in dem Gebiet der sich durch ungleichen Ausfall der Wirkung kennzeichnenden Mittelgaben liegen, wie wir dies auch bei den gleich zu besprechenden Versuchen nach Subkutanapplikation am hyperthermischen Tiere nach solchen Mittelgaben zu verzeichnen haben werden.

Bei subkutaner Applikation des Natrium nitrosum in Spalte III sehen wir endlich wiederum am normalen Tiere analog unseren Inhalationsversuchen kleine Gaben von 3 bis 7 mg $NO_2$ pro kg nur geringe Senkungen bewirken. Das Mittel bei den fünf vorliegenden Versuchen beträgt nur — 0,14°. Auch hier schwankt bei den Gaben zwischen 10 und 30 mg pro kg der Effekt zwischen — 0,1 und — 0,5°, liegt aber bei Gaben von 40 mg pro kg und mehr im Mittel der drei vorliegenden Fälle, ebenso wie wir dies bei der Applikation per os am normalen Tiere sahen bei — 1,1°, ist also hier wieder ein sehr ausgesprochener.

Am hyperthermischen Tiere erwiesen sich bei Subkutanapplikation ebenfalls wieder große Gaben von 20 bis 60 mg $NO_2$ pro kg in ganz gleichem Sinne wie beim normalen Tiere die Temperatur stark erniedrigend. Die Erniederung beträgt auch hier im Mittel der drei vorliegenden Versuche — 1,07°.

Es zeigen aber die zwischen 5 und 10 mg liegenden als mittlere zu betrachtenden Gaben große Ungleichheit der Wirkung, da

1) Hier spielt vielleicht die lokalisierte Erweiterung der Bauchgefäße eine Rolle.

die Ausschläge unregelmäßig zwischen + 0,1° und — 1,3° (Nr. 7) liegen. Im Mittel ist der Effekt aber, wenn man den letztgenannten Fall Nr. 7 ausscheidet, bei welchem die Stichwirkung eine geringe, im Maximum nur 40,5° zeigende war und zudem die Applikation des Natrium nitrosum in den absteigenden Teil der Kurve fiel, ein geringer, da er in den fünf Versuchen nur zu dem Mittelwert von — 0,15° führt.

Demgegenüber fällt ähnlich wie bei den Inhalationsversuchen es sehr auf, daß nach intravenöser Applikation die beiden sehr kleinen Gaben von 0,5 mg $NO_2$ pro kg und 1,33 mg $NO_2$ pro kg und ebenso die geringe subkutane Gabe von 3,3 mg $NO_2$ pro kg in allen drei Fällen eine Temperatursenkung von — 0,5° bewirken.

Man gewinnt also sowohl bei diesen als bei den Versuchen mit Applikation durch Inhalation den Eindruck, daß am hyperthermischen Tiere ganz kleine Nitritgaben, welche am normalen Tiere so gut wie wirkungslos sind, sehr bemerkenswerte Temperaturerniedrigungen bedingen, während mit steigender Gabe dieser Effekt, statt sich zu verstärken, zunächst abnimmt, unregelmäßig wird und dann erst wieder bei ganz großen Gaben, wie am normalen Tiere so auch am hyperthermischen, regelmäßig zu erheblichen Temperatursenkungen führt.

Fragen wir uns nun, wie sich dieses eigenartige paradoxe Verhalten der hyperthermischen Tiere auf ganz kleine Gaben der Nitrite mit erheblich stärkerer Temperatursenkung als auf größere Gaben zu reagieren, während solche kleine Gaben am normalen Tiere so gut wie wirkungslos sind, erklären läßt, und warum bei normalen und hyperthermischen Tieren mittlere Gaben so ganz unregelmäßig und ungleich wirken, große Gaben aber bei normalen ebenso wie bei Stichtieren starken Temperaturabfall bewirken, so liegt es nahe daran zu denken, daß diese Eigentümlichkeiten wohl in Beziehung stehen zu der je nach den Verhältnissen der Applikation und der Dosen sehr verschieden und wechselnd sich gestaltenden Beeinflussung, welche die Nitrite auf die Gefäße der verschiedenen Stromgebiete äußern, so daß hierdurch je nach den Umständen sehr verschiedenartig ausfallende Veränderungen der Blutverteilung, welche für den Wärmehaushalt ja von größter Bedeutung ist, entstehen.

Es ist bekannt, daß kleine vom Blut aus wirksam werdende Gaben der Nitrite zunächst zu einer Lähmung bloß der Gefäße des Gehirns, der Haut des Kopfes und des oberen bzw. vorderen Teiles des Körpers führen, dann aber bei größeren Gaben es zu einer Erschlaffung der Hautgefäße in weiterem Umfange kommt, und bei noch weiterer Steigerung der Dosen endlich eine Erschlaffung auch der übrigen, vor allem der Gefäße der Bauchhöhle eintritt, womit

dann eine stärkere Blutdrucksenkung verbunden ist, welche bei bloßer Erschlaffung der Hirn- sowie Hautgefäße noch nicht zustande kommt.

Diese Gefäßerschlaffung hängt zum Teil von einer Lähmung der den Gefäßtonus beherrschenden zentralen nervösen Apparate, aber auch zum Teil von einer direkten Lähmung der Gefäßwand ab und wird letztere demnach an den Stellen, an denen die Nitritverbindungen jeweils in die Zirkulation durch Resorption eintreten, lokal eine verstärkte Wirkung der Gefäßerschlaffung bedingen können.

Im Hinblick auf diese Verhältnisse mußte es für die Beurteilung unserer Versuche von Interesse sein, nochmals festzustellen, wie sich der Blutdruck sowohl bei Inhalation entsprechend verdünnter Amylnitrit-Luftgemische und unter den gleichen Versuchsbedingungen, wie wir sie bei unseren Versuchen anwandten, sowie auch nach intravenöser Injektion jener von uns verwandten kleinen $NO_2$-Gaben in Form des Natr. nitros. verhält. Es wurden deshalb die in den folgenden drei Protokollen wiedergegebenen Blutdruckversuche angestellt, in welchen die zur Anwendung gebrachten Mengen des $NO_2$ pro kg Tier ebenso wie in dem Hauptversuche berechnet sich angegeben, sowie der Gehalt der Luftgemische an Amylnitrit pro Liter verzeichnet finden.

### Versuch IX.

Blutdruckversuch 1. Amylnitritinhalation. Kaninchen 2100 g. Inhalationsgemisch: Amylnitrit 0,094 g auf 40 l Luft, also 1 l = 2,3 mg. Die Einatmung geschieht durch Trachealkanüle und Ventile.

20. XI. 12.

| Zeit | Druck mm | Druckdifferenz mm | | Amy-nitrit absolut mg | Amyl-nitrit p. kg mg | Nitrit p. kg mg |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 11,40-11,45 | 92,0 | | Normaldruck | | | |
| 11,48 | 82,0 | — 10,0 | Inhalation 1/2 Min. = 1/2 l | 1,15 | 0,55 | 0,22 |
| 11,54 | 93,0 | (+ 1,0) | | | | |
| 11,57 | 84,5 | | Inhalation 11h56-12h1, also 5 Min. = 5 l | 11,5 | 5,5 | 2,2 |
| 11,59 | 81,0 | | | | | |
| 12,1 | 80,0 | — 12,0 | Normale Luft einatmen von 12h1-12h15. | | | |
| 12,10 | 87,0 | | | | | |
| 12,15 | 90,5 | (— 1,5) | | | | |
| 12,18 | 90,0 | | Inhalation 12h17-12h27, also 10 Min. = 10 l | 23,0 | 10,9 | 4,36 |
| 12,20 | 81,5 | | | | | |
| 12,24 | 76,0 | — 16,0. | | | | |
| 12,27 | 86,5 | | Normale Luft einatmen von 12h27-12h37. | | | |

| Zeit | Druck | Druck-differenz | | Amyl-nitrit absolut | Amyl-nitrit p. kg | Nitrit p. kg |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | mm | mm | | mg | mg | mg |
| 12,35 | 88,5 | (— 3,5). | | | | |
| 12,45 | 75,7 | | Inhalation $12^h37$-$12^h52$, also 15 Min. = 15 l | 34,5 | 16,4 | 6,56 |
| 12,50 | 75,5. | | | | | |
| 12,52 | 73,0 | — 19,0. | | | | |
| 12,53 | | | Normale Luft von $12^h52$ ab. | | | |
| 13,57 | 84,0. | | | | | |
| 1,0 | 85,0. | | | | | |
| 1,1 | 86,5 | (— 5,5). | | | | |

Wie dieser Versuch zeigt, tritt während der Einatmung des Nitrit-Luftgemenges allerdings eine mit der Dauer der Einatmung zunehmende geringe Blutdrucksenkung ein, welche bei der Dauer von $^1/_2$ Minute 10 mm, von 5 Minuten 12 mm, von 10 Minuten 16 mm, von 15 Minuten 19 mm beträgt, aber schon wenige Minuten nach Zufuhr normaler Luft so sehr zurückgeht, daß der Druck nach der Einatmung von $^1/_2$ Minute sogar 1 mm über der Norm, nach der Einatmung von 5 Minuten nur um 1,5 mm, nach der von 10 Min. nur 3,5 mm und nach $^1/_4$stündiger Einatmung nur um 5,5 mm unter der Norm liegt und also zu einer anhaltenden irgend erheblichen Blutdrucksenkung nicht führt. Wir dürfen deshalb in Hinblick auf diesen und den im folgenden Protokoll wiedergegebenen Versuch, welcher zu dem gleichen Ergebnis führt, wohl annehmen, daß eine anhaltende Erschlaffung größerer Gefäßgebiete bei unseren Inhalationsversuchen mit geringeren Amylnitritkonzentrationen in der Zeit, in welcher unsere Temperaturmessungen ausgeführt wurden, nicht bestand.

## Versuch X.

Blutdruckversuch 2. Amylnitritinhalation. Kaninchen 2150 g. Kaninchen atmet durch Schnauzenkappe statt durch Trachealkanüle.

Amylnitrit-Luftgemische:

A = 0,1328 g auf 40 l Luft; 1 l = 3,32 mg Amyl.
A āā Luft = B = 0,1328 g auf 80 l Luft; 1 l = 1,66 mg Amyl.
B āā Luft = C = 0,1328 g auf 160 l Luft; 1 l = 0,83 mg Amyl.

23. XI. 12.

| Zeit | Druck | Druck-differenz | | Amyl-nitrit absolut | Amyl-nitrit p. kg | Nitrit p. kg |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | mm | mm | | mg | mg | mg |
| 11,37 | 105,0 | | Normaldruck: Atmung frei. | | | |
| 11,47 | 105,0 | | Normale Ventilatmung. | | | |
| 11,48 | | | Inhalation von B, 1 l = 1,66 mg, von $11^h48$-$12^h0$ = 12 Min. | 19,92 | 9,27 | 3,7 |

| Zeit | Druck mm | Druck-differenz mm | | Amyl-nitrit absolut mg | Amyl-nitrit p. kg mg | Nitrit p. kg mg |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 11,53 | 92,0 | — 13,0 | | | | |
| 11,57 | 98,0 | | | | | |
| 12,0 | | | Reine Luft $12^h0$-$12^h4$. | | | |
| 12,1 | 102,0 | | | | | |
| 12,3 | 102,5 | (— 2,5) | | | | |
| 12,4 | | | Inhalation von B, 1 l = 1,66 mg, von $12^h4$-$12^h14$ = 10 Min. | 16,6 | 7,72 | 3,09 |
| 12,7 | 95,0 | — 10,0 | | | | |
| 12,9 | 98,5 | | | | | |
| 12,11 | 100,5 | | | | | |
| 12,14 | | | Reine Luft von $12^h14$-$12^h30$. | | | |
| 12,25 | 104,0 | (— 1,0) | | | | |
| 12,30 | 104,0 | | Inhalation von C, 1 l = 0,83 mg, von $12^h30$-$12^h50$ = 20 Min. | 16,6 | 7,72 | 3,09 |
| 12,32 | 98,5 | — 6,5 | | | | |
| 12,47 | 101,0 | | | | | |
| 12,50 | | | Reine Luft von $12^h50$-$12^h55$. | | | |
| 12,54 | 99,5 | (— 5,5) | | | | |
| 12,55½ | 91,0 | | Inhalation von C, 1 l = 0,83 mg, von $12^h55$-$1^h5$ = 10 Min. | 8,3 | 3,86 | 1,54 |
| 1,0 | 91,5 | | | | | |
| 1,4 | 89,5 | — 15,5 | | | | |
| 1,5 | | | Reine Luft von $1^h5$-$1^h10$. | | | |
| 1,9 | 94,5 | (— 10,5) | | | | |
| 1,10 | | | Inhalation von A, 1 l = 3,32 mg, von $1^h10$-$1^h12$ = 2 Min. | 6,64 | 3,09 | 1,24 |
| 1,11 | 81,0 | — 24,0 | | | | |
| 1,12 | | | Wieder reine Luft. | | | |
| 1,14 | 91,0 | | | | | |
| 1,14 | 95,0 | (— 10,0). | | | | |

Auf Grund der Ergebnisse dieser Versuche über das Verhalten des Blutdruckes nach der Inhalation kleiner Amylnitritmengen darf mithin angenommen werden, daß zur Zeit der durch die Inhalation bewirkten Temperaturerniedrigung nur einzelne Gefäßgebiete durch die Nitritwirkung in Erschlaffung versetzt waren, und zwar vermutlich nur die Gefäße des Gehirns und eines Teiles der Haut.

## Versuch XI.

**Blutdruckversuch 3.** Kaninchen 2200 g. Natrium nitrosum-Lösung intravenös. Stammlösung enthält 2%. 1 ccm der zehnfach verdünnten Stammlösung = 2 mg $NO_2Na$. 1 mg $NO_2Na$ = 0,66 mg. $NO_2$ = 0,3 mg Nitrit pro kg.

26. XI. 12.

| Zeit | Blutdruck | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 11,17 | normal | 108 | mm | Hg. | Das Tier befindet sich unter einem gewölbten Wärmedeckel von 46° C und zeigt im Rektum 38,5°. |
| 11,30 | „ | 98 | „ | „ | |
| 11,30—11,32 | | | | | Injektion von ½ ccm = 1 mg $NaNO_2$ = 0,66 mg $NO_2$ = 0,30 mg Nitrit pro kg. |
| 11,35 | „ | 94 | „ | „ | |
| 11,37 | „ | 91 | „ | „ | |
| 11,37—11,38 | | | | | Injektion von ½ ccm = 1 mg $NaNO_2$ = 0,3 mg Nitrit pro kg. |
| 11,40 | normal | 90 | mm | Hg. | Wärmekasten 42,5°, Temperatur im Rektum 38,2°. |
| 11,43 | „ | 90 | „ | „ | |
| 11,45 | „ | 92,5 | „ | „ | |
| 11,46—11,47 | | | | | Injektion von ½ ccm = 1 mg $NaNO_2$ = 0,3 mg Nitrit pro kg. |
| 11,47 | „ | 90,5 | „ | „ | |
| 11,52 | „ | 92,0 | „ | „ | |
| 11,53—11,54 | | | | | Injektion von 1 ccm = 2 mg $NaNO_2$ = 0,6 mg Nitrit pro kg. Wärmekasten 41°. Temp. im Rekt. 37,95°. |
| 11,57 | „ | 91,5 | „ | „ | |
| 12,05 | „ | 92,5 | „ | „ | Wärmekasten 46°, Temp. im Rekt. 38,3°. |
| 12,06—12,07 | | | | | Injektion von 1 ccm = 2 mg $NaNO_2$ = 0,6 mg Nitrit pro kg. |
| 12,07 | „ | 89,0 | „ | „ | |
| 12,13 | „ | 89,0 | „ | „ | |
| 12,14—12,15 | | | | | Injektion von 1 ccm der vierfach verdünnten 2% Stammlösung = 5 mg $NaNO_2$ = 1,5 mg $NO_2$ pro kg. Wärmekasten 44°. Temp. im Rekt. 38,3°. |
| 12,17 | „ | 85,0 | „ | „ | |
| 11,23—12,24 | | | | | Injektion ¾ ccm der 2% Stammlösung = 15 mg $NaNO_2$ = 4,5 mg pro kg. Temp. im Rekt. 38,4°. |
| 12,26 | „ | 77,5 | „ | „ | |
| 12,30 | „ | 79,5 | „ | „ | |
| 12,43 | „ | 81,5 | „ | „ | Wärmekasten 40,5°. Temp. im Rekt. 38,4°. |

| Zeit | Blutdruck | | |
|---|---|---|---|
| 12,46 | | | Injektion 1 ccm der 2 % Stammlösung = 20 mg $NaNO_2$ = 6,0 mg $NO_2$ pro kg. |
| 12,47 | normal | 78,0 mm Hg. | |
| 12,54 | „ | 80,0 „ „ | Wärmedeckel 39,5°. Temp. im Rekt. 38,3°. |
| 12,56 | „ | 81,0 „ „ | |
| 12,57 | | | Wärmekasten entfernt. Temp. im Rekt. 38,2°. |
| 1,0 | „ | 82,0 „ „ | |
| 1,4 | „ | 80,5 „ „ | Temp. im Rekt. 38,1°. |
| 1,5 | | | Wärmekasten wieder über das Tier mit 43°. |
| 1,10 | „ | 80,5 „ „ | Temp. im Rekt. 37,9°. |
| 1,10—1,22 | | | COO in den gut verstopften Wärmedeckel geleitet 41,5°. |
| 1,14 | | | Um die Schnauze herum ist COO in der Luft mit Barytwasser nicht nachzuweisen. Temp. im Rekt. 37,9°. |
| 1,16 | „ | 79,5 „ „ | Wärmedeckel 40°. Temp. im Rekt. 37,85°. |
| 1,20 | „ | 79,0 „ „ | Temp. im Rekt. 37,85°. |
| 1,22 | „ | 78,5 „ „ | COO und den Wärmedeckel entfernt. |
| 1,24 | „ | 83,1 „ „ | Temp. im Rekt. 37,9°. |
| 1,26 | „ | 83,0 „ „ | „ „ „ 37,95°. |
| 1,29 | „ | 85,0 „ „ | „ „ „ 37,92°. |

Wie wir aus diesen Versuchen ersehen, kann für das Absinken der Temperatur bei den normalen wie bei den hyperthermischen Tieren eine allgemeine Zirkulationsschädigung erst für die großen Gaben in Betracht kommen, bei welchen die normalen und hyperthermischen Tiere ja auch ein ziemlich gleiches Verhalten der Temperatursenkung zeigten. Hier handelt es sich also offenbar um eine direkte Schädigung des Stoffwechsels durch die allgemeine Gefäßerschlaffung und Abflachung der Zirkulation, ja es könnte bei sehr großen Gaben sogar wohl auch noch eine Methämoglobinbildung als ein den Stoffwechsel und damit die Wärmeproduktion schädigendes Moment in Frage kommen.

Für die kleinen und mittleren Gaben bis zu etwa 20 mg $NO_2$ pro kg Tier, kann es sich aber, wenn überhaupt eine Beeinflussung zustande kommt, offenbar doch nur um eine Erschlaffung einzelner Gefäßgebiete handeln, durch welche der Blutdruck noch nicht in einer die Lebensvorgänge direkt energischer beeinflussenden Weise herabgesetzt wird. Bei diesen kleineren Gaben wird also die Frage

entstehen, lassen sich hier etwa die jeweils in Betracht kommenden Zirkulationsänderungen und die durch sie gegebenenfalls bedingten Veränderungen der Blutverteilung mit den beobachteten wechselnden Effekten solcher kleiner Nitritgaben auf die Temperatur des normalen und hyperthermischen Kaninchens in einen Zusammenhang bringen, welcher das Verständnis des Wärmeregulationsmechanismus bei den Stichkaninchen zu erklären geeignet wäre.

Für die Annahme, daß das Amylnitrit bei den hier in Frage kommenden kleinen Gaben, sei es direkt oder durch Lähmung zentraler, den Stoffwechsel als solchen beeinflussender nervöser Apparate die Temperaturerniederung bedingen sollte, dürften Anhaltspunkte kaum vorliegen. Nimmt man also an, daß bei der sogenannten Wärmestichhyperthermie es sich um eine primär gesteigerte Wärmeproduktion und zwar bei intaktem Wärmeabgaberegulationsvermögen handelt, so wäre der geringe Effekt der kleinen Amylnitritgaben am normalen gegenüber dem starken Effekt am Wärmestichtiere nicht wohl erklärlich.

Anders liegen die Verhältnisse, wenn wir die Stichhyperthermie als primäre Folge einer durch Erhöhung des Tonus der Hautgefäße vom Zentrum aus bewirkten Einschränkung der Blutzufuhr zur Peripherie und dadurch bedingten Rückstauung des Blutes und der Wärme in die inneren Teile mit ihrer die Wärmebildung sekundär steigernden Wirkung ansehen, wie ich es bereits in der ersten Arbeit mit Dr. Römer dargelegt habe.

Deutet man den Vorgang in dieser Weise, so bietet sich die Möglichkeit einer Erklärung der Wirkung unserer kleinen Amylnitritgaben eher. Man könnte dann am einfachsten allerdings zunächst die Wirkung dadurch erklären, daß man sagt, während der Wärmestichhyperthermie befinden sich die gesamten Hautgefäßzentren im Zustand einer Reizung; das Amylnitrit in kleinen Gaben lähmt nun direkt jedenfalls einen Teil dieses Hautgefäßzentrums, nämlich den die Gefäße der Haut des Kopfes und Rumpfes innervierenden Teil; es wird das gereizte Zentrum leichter als das normale auf die Lähmungswirkung der salpetrigen Säure reagieren, und somit am hyperthermischen Tiere bei kleinen Gaben ein größerer Effekt als am normalen zustande kommen, zumal ja auch bei den normalen Tieren die nicht von der Amylnitritwirkung getroffenen Teile des Hautgefäßzentrums weiter regulierend noch einer Temperatursenkung entgegenwirken könnten.

So einfach dürften die Verhältnisse aber doch wohl kaum liegen zumal wenn wir auf Grund unserer früheren Versuche annehmen,

daß unsere als Wärmestich bezeichnete Reizung der Ventrikelhöhlen dadurch die Temperatursteigerung bedingt, daß es zu einem dem bei der entzündlichen Hyperämie auftretenden, ähnlichen Zustande der Erweiterung der Gefäße des Plexus chorioideus mit Transsudation in die Ventrikel, sowie zu einer Erweiterung der die im Gebiet der Ventrikel zerstreut liegenden Gefäßzentren der Haut versorgenden Strombahnen kommt und hierdurch jene den Tonus der Hautgefäße beherrschenden Nervenapparate in ihrer Funktion gesteigert werden, so daß dann als Folge der sich hierdurch verengernden und die Wärmeabgabe herabsetzenden Hautgefäße eine Wärmestauung erfolgt.

Es ist klar, daß bei dieser Art der Auffassung des Zustandekommens der Hirnreizungshyperthermie allerdings einerseits eine Temperatursenkung als Folge der Wirkung kleiner Nitritgaben beim hyperthermischen Tier auch wieder sehr einfach dadurch erklärt werden könnte, daß diese kleinen Nitritgaben eben zu einer Erweiterung der durch den Stich verengerten Hautgefäße durch Lähmen ihrer Zentren, bzw. unter gleichzeitiger Lähmung der Gefäßwand führten. Hinsichtlich der Lähmung der erregten Zentren würde dann aber die Frage entstehen, wie man diese zustandekommend sich denken soll; ob sie als auf einer direkten spezifisch narkotischen Wirkung beruhend, oder etwa auch hier wiederum nur als indirekte Folge einer Beeinflussung der die Zentren versorgenden Gefäße aufzufassen ist.

Jedenfalls aber ist klar, daß auf Grund obiger Auffassung eine Herabsetzung der Zirkulation in den speziell durch die Hirnreizung hyperämisch gemachten Gehirnteilen zu einer Funktionsverminderung der die Hautgefäße innervierenden Zentren und damit zu einem Absinken der Temperatur führen müßte, wie dies ja auch die früheren mit Suprarenin und Hypophysenextrakt von mir angestellten Versuche gezeigt haben. Erweitern nun aber kleine Nitritgaben nicht nur die Hautgefäße des Kopfes und Rumpfes, sondern auch ausgedehnte Gefäßdistrikte des Gehirns selbst, so muß dies zu einer gewissen Herabsetzung des Blutstromes in den durch Hirnreiz speziell hyperämisch gemachten Teilen führen und kann somit deren gesteigerte Funktion hierdurch herabgesetzt werden, womit dann der von ihnen ausgehende erhöhte Tonus der Hautgefäße ebenfalls nachlassen und es zu einer Erweiterung der Hautgefäße, zu Begünstigung der Wärmeabgabe an der Peripherie, d. h. zum Absinken des hyperthermischen Temperatureffektes kommen würde.

Eine solche Wirkung im Sinne einer Ableitung des Blutstromes,

wenn man so sagen darf, von den durch den Hirnreiz hyperämisch gemachten Hirnteilen, würde aber beim Eintritt des Amylnitrits durch Inhalation in die Lunge ev. auch noch dadurch unterstützt, daß hier die Gefäße der Lunge selbst durch die lokale Nitritwirkung auf die Gefäßwand unmittelbar eine gewisse Erschlaffung erfahren und so durch eine Hyperämisierung der Lungen, ein Teil des Blutes dem großen Kreislauf entzogen würde.

Daß eine vermehrte Wärmeabgabe durch die Lungenatmung infolge einer solchen Gefäßerweiterung, wie man vielleicht annehmen könnte, nicht in Frage kommt, dürften die sich hier anschließenden Untersuchungen von Dr. Walbaum zeigen, welche die ganz untergeordnete Bedeutung der Wärmeabgabe durch die Lunge für die Wärmeregulation beim Kaninchen dartun.

Liegt nun, wie es beim normalen Tier der Fall ist, keine Hyperämie jener durch den Stich gereizten Ventrikelgebiete vor, so wird durch die kleinen Amylnitritgaben eine solche Hyperämie infolge der entstehenden allgemeinen Hyperämie des Hirns neben der Erschlaffung der Kopf- sowie der Rumpfhautgefäße hervorgerufen werden, und es wird nun ev. zu einer Konkurrenz der Folgen dieser Veränderungen in den verschiedenen Gefäßdistrikten und ihrer Effekte kommen, indem einerseits durch die Hyperämie des Gehirns die Hautgefäßzentren erregt, zu einer verminderten Wärmeabgabe tendieren, andererseits aber die Lähmung der speziell die Hautgefäße von Kopf und Rumpf innervierenden Zentren eine Steigerung der Wärmeabgabe begünstigt, so daß es unter Umständen zu einer mehr oder weniger vollständigen Aufhebung der beiden sich gegenüberstehenden Effekte kommen kann und dann jede Temperaturschwankung fehlt. Es kann aber auch, zumal bei etwas größeren Gaben, und bei von vorne herein geringerem Tonus der Hautgefäßzentren, zu einem in der Größe des Abfalles wechselnd stärkerem Absinken der Temperatur kommen.

So würde es dann bei Annahme unserer Auffassung des Wirkungsmechanismus verständlich, daß bei mittleren Gaben der Temperatureffekt am normalen, wie am hyperthermischen Tiere, je nach dem zufällig bestehenden, nicht wohl festzustellenden Zustande des Gefäßtonus, zumal der Gehirngefäße sehr ungleich ausfallen kann und muß.

Es dürften somit auch diese Versuche wieder dafür sprechen, daß bei der durch Ventrikelreizung hervorgerufenen sogenannten Wärmestichhyperthermie, das die Temperatursteigerung primär bedingende Moment nicht die Steigerung der Wärmeproduktion, sondern die Rückstauung der Wärme durch Kontraktion der Hautgefäße und

die so bedingte verminderte Wärmeabgabe ist, zu der dann erst die durch Verlegung des Blutstromes in das Körperinnere entstehende Steigerung der Wärmeproduktion sekundär hinzutritt.

Es ließen sich dementsprechend vielleicht auch die zunächst nach der Nitritaufnahme gelegentlich beobachteten Temperatursteigerungen auf eine durch Nebenumstände bedingte stärkere, die Gefäße innerer Stromgebiete erschlaffende lokalisierte Wirkung zurückführen.

Eine weitere Stütze für die oben dargelegte Auffassung dürften aber auch die Ergebnisse der gleichzeitig mit diesen Versuchen ausgeführten, in der folgenden Arbeit mitgeteilten Untersuchung Dr. Walbaums über den Mechanismus der Wärmeregulation bieten.

Es ist sowohl in dieser, wie in den Arbeiten der Herren Krauß und Dr. Walbaum über die Art, wie die Wärmestichhyperthermie erzielt wurde, Näheres nicht mitgeteilt worden.

Es wurde hiervon aber deshalb abgesehen, weil über diesen Gegenstand in einer besonderen Mitteilung berichtet werden soll, welche die anatomischen Befunde der Gehirne der gesamten bei den verschiedenen Versuchen benutzten hyperthermisch gemachten Kaninchen zusammenfassend darstellen und die Gesichtspunkte, welche sich aus diesen Befunden für die Erklärung des Mechanismus der Wärmeregulation vom Zentrum aus ev. ableiten lassen, zum Gegenstand der Betrachtung haben soll.

Auf Grund der bisher mitgeteilten Ergebnisse unserer Versuche werden wir aber Veranlassung haben, anzunehmen, daß es sich bei den sogenannten wärmeregulierenden Zentren in erster Linie um nervöse Apparate des Gehirns handeln wird, welche durch den von ihnen ausgehenden Tonus die Breite der Strombahn der Hautgefäße zu verändern vermögen, also um solche, welche in Beziehung zum sympathischen Nervensystem stehen, und dabei gleichzeitig wohl auch in einer gewissen Beziehung zu den Ventrikeln, vor allem dem ersten Ventrikel und dem Infundibulum stehen dürften.

---

VI.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Tübingen.

## 11. Ein Beitrag zur Klarstellung des Mechanismus der Wärmeregulation beim normalen und dem durch Gehirnreizung (Wärmestich) hyperthermisch gemachten Kaninchen.

Von

Dr. med. **Hermann Walbaum**

Assistent am Institute.

---

Seit der von Aronsohn, Sachs u. a. entdeckten Tatsache, daß durch Verletzung oder Reizung bestimmter Hirnteile beim Kaninchen mit großer Sicherheit eine beträchtliche Temperaturerhöhung erzielt werden kann, hat in der Literatur die Diskussion über diese als »Wärmestich« bezeichnete Operation nicht mehr aufgehört. Bei der großen Bedeutung, die der »Wärmestich« mit seinen Folgen für verschiedene Zweige der medizinischen Wissenschaft haben muß, ist das nicht weiter verwunderlich. Der Kliniker konnte hoffen durch genaues Studium des »Wärmestiches« besseren Einblick in die Ursachen usw. des Fiebers zu gewinnen, das als Symptom von Krankheiten so häufig beobachtet wird. Der Physiologe konnte von ihm Aufschlüß erwarten über mancherlei wichtige Fragen des Wärmehaushaltes. Und dem Pharmakologen endlich gab die durch den »Wärmestich« erzeugte Hyperthermie eine vorzügliche Gelegenheit, an ihr die Wirksamkeit der antithermischen Arzneimittel zu prüfen.

Ohne näher auf die gesamte Wärmestich-Literatur, insonderheit auf die Frage nach dem Vorhandensein oder Nichtvorhandensein eines oder mehrerer Wärmezentra einzugehen, sei nur kurz darauf hingewiesen, daß über das Zustandekommen der Hyperthermie beim »Wärmestich« die Ansichten auch heute noch sehr wesentlich auseinandergehen.

Die zunächst von Sachs[1]) ausgesprochene Meinung, daß es sich hierbei um ein infektiöses Fieber handle, darf heute wohl als völlig

1) Zitiert nach Krehl, Archiv f. exper. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 70, S. 113.

widerlegt gelten (vgl. Krehl). Von physiologisch-klinischer Seite (Krehl u. a.) wird vielfach die Meinung vertreten und zum Teil durch genaue kalorimetrische Messungen (Schultze[1]) gestützt, daß die Wärmestichhyperthermie entsteht infolge einer Zunahme der Wärmeproduktion, hinter der die Wärmeabgabe zurückbleibe. Dagegen hat bislang die Mehrzahl der Pharmakologen an der Anschauung festgehalten, daß als primäre Ursache eine Verminderung der Wärmeabgabe (durch Kontraktion der Hautgefäße) anzusehen sei. Aus ihr entstehe erst sekundär (durch vermehrten Blutzufluß zu den inneren Organen usw.) eine Steigerung der Wärmeproduktion, die ihrerseits dann schließlich wieder aus rein physikalischen Gründen auch zu vermehrter Wärmeabgabe führe (Jacobj[2]). Die von beiden Seiten für die Richtigkeit ihrer Ansicht angeführten Beweisgründe sind erst vor kurzem in der Arbeit von Jacobj und Römer mitgeteilt worden, so daß hier auf eine Wiederholung verzichtet werden kann.

Bei der großen Bedeutung, die der »Wärmestich« insonderheit für den Pharmakologen hat, erscheint es dringend wünschenswert, zu einer gesicherten Auffassung über das Zustandekommen der Hyperthermie nach dem Wärmestich zu gelangen.

Durch die als »Wärmestich« bezeichneten Operationen wird eine Störung des Wärmehaushaltes herbeigeführt, und darum scheint es mir vor allem notwendig zu sein, die für den Wärmehaushalt (d. h. für die Wärmebildung und Wärmeabgabe) wichtigen Faktoren kennen und den Einfluß jedes einzelnen von ihnen abschätzen zu lernen, ganz besonders bei dem Tiere, das bei den Stichversuchen in weitaus überwiegendem Maße herangezogen worden ist, nämlich dem Kaninchen.

Bezüglich seiner Wärmebildung dürfte sich das Kaninchen nicht wesentlich von allen anderen Warmblütern unterscheiden. Überall da, wo Oxydationsprozesse verlaufen, d. h. vorwiegend in den inneren Organen, Muskeln usw. muß, wie bei allen anderen Tierarten, so auch beim Kaninchen Wärme gebildet werden. Diese Überlegung spricht an sich nicht dafür, daß die vermehrte Wärmebildung beim Zustandekommen der Stichhyperthermie die erste Rolle spielt; denn es wäre dann nur schwer zu verstehen, weshalb nicht bei allen Tierarten mit derselben Sicherheit Hyperthermie erzeugt werden könnte durch Reizung oder Verletzung derselben Hirnteile wie beim Kaninchen. Bei Hunden z. B. sind die Erfolge sehr viel geringer und seltener ge-

1) Archiv für experim. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 43, S. 193 ff.

2) Archiv für experim. Pathologie u. Pharmakol. Bd. 70, S. 149 ff.

wesen, obwohl beim Hunde sicher die Wärmebildung im großen und ganzen in derselben Weise geschieht wie beim Kaninchen.

Anders verhält es sich dagegen mit den der Wärmeabgabe dienenden Vorrichtungen. Sie sind, wie wir wissen, bei den verschiedenen Warmblütern sehr verschieden. Liegen hier beim Kaninchen besondere Verhältnisse vor, so könnte man durch deren genaueres Studium auch einer Erklärung der Wärmestichhyperthermie einen Schritt näher kommen. Wäre man dann imstande herauszufinden, welcher von den für die Wärmeabgabe in Betracht kommenden Apparate in erster Linie durch den Wärmestich in seiner Funktion verändert wird, so ließe sich am Ende auch durch genauere anatomische Untersuchungen feststellen, ob durch den erfolgreichen Stich Teile des Gehirns oder etwa Hirnbahnen in ihrer Funktion beeinflußt werden, die mit diesem Apparat in Beziehung stehen.

Deshalb soll zunächst der Versuch gemacht werden die Frage zu entscheiden:

Welche Apparate kommen beim Kaninchen für die Wärmeabgabe in Frage, und welches sind — insbesondere da, wo zur Erhaltung der Körpertemperatur eine Steigerung der Wärmeabgabe nötig wird — die hervorragend beteiligten Einrichtungen?

Die Wärmeverluste durch Erwärmen der Nahrung, sowie durch Kot- und Harnabsonderung können hier wohl unberücksichtigt bleiben, weil sie bei allen Tierarten von ziemlich gleicher Bedeutung sein dürften. Außerdem ist aber eine Wärmeabgabe nur noch möglich durch die Lungen und durch die Haut. Dazu ist zu bemerken, daß das Kaninchen keine Schweißdrüsen besitzt, daß es also nach den übereinstimmenden Angaben von physiologischer (Luciani[1]) wie pharmakologischer (Meyer-Gottlieb[2]) Seite zu den Tieren gehören müßte, die im wesentlichen die Wärmeabgabe durch die Lungen steigern, um sich vor einer Überhitzung zu schützen. Beim Hunde ist dieser Mechanismus genügend bekannt: Das Tier atmet angestrengt mit weitgeöffnetem Maule, aus dem die mit Speichel bedeckte Zunge weit heraushängt. So wird einerseits durch den sehr beschleunigten Luftwechsel die Wärmeabgabe gesteigert, andererseits auch dadurch, daß die Atemluft über die nasse Zunge streicht, eine sehr bedeutende Mehrabgabe von Wärme durch Wasserverdunstung erzielt. Wenn wir nun auch bei dem Kaninchen, dem eine Überhitzung droht, weder eine derart forcierte Atmung, noch eine entsprechende Vorrichtung

1) Handbuch der Physiologie.
2) Experimentelle Pharmakologie, II. Auflage 1911, S. 408.

zu so enormer Steigerung der Wasserverdunstung bemerken, so ist es doch unbedingt notwendig, diese Verhältnisse genauer zu untersuchen, um den Wert kennen zu lernen, den die Respiration beim Kaninchen für die Wärmeabgabe insbesondere dann hat, wenn zur Aufrechterhaltung der normalen Temperatur eine Steigerung der Wärmeabgabe nötig wird.

Durch die oben erwähnte, von physiologischer und pharmakologischer Seite ausgesprochene Ansicht könnte vielleicht die Meinung entstehen, als genüge schon die vermehrte Wärmeabgabe durch die Lungen allein, um das Kaninchen vor einer Überhitzung zu schützen. Um das festzustellen, müßte die Wärmeabgabe von der Haut ganz ausgeschaltet werden, die durch die Respiration dagegen ermöglicht bleiben. Ich habe diese Bedingungen dadurch zu erreichen gesucht, daß ich das Tier in einen nahezu körperwarmen Wärmekasten gebracht, dabei aber kühle Zimmerluft habe atmen lassen. Um gleichzeitig etwaige Veränderungen der Respiration während des Versuches messen zu können, benutzte ich den von Jacobj[1]) beschriebenen Apparat, der inzwischen von ihm insofern verändert worden ist, als das mit einer Schnauzenkappe versehene Tier unter allen Umständen durch das Müllersche Ventil ausatmen muß, hinter dem mit Hilfe eines eingeschalteten Dreiweghahnes dann die Ausatmung entweder in die freie Luft oder in den mit Wasser gefüllten Zylinder geschehen kann.

Versuch 1 vom 19. IV. 12.

Kaninchen 1900 g schwer.

| | |
|---|---|
| 9,30 Uhr a. m. | 39,3°. |
| 9,45 | In Wärmekasten von 38° gebracht; atmet Zimmerluft von 14—15°. |
| 9,47 | Atemmessung ergibt: 52,6 Atemzüge = 1041 ccm pro Min. Größe des einzelnen Atemzuges 19,8 ccm. |
| 9,55 | Atemmessung ergibt: 38,4 Atemzüge = 756 ccm pro Min. Größe des einzelnen Atemzuges 19,7 ccm. |
| 9,57 | Tier bewegt sich lebhaft. |
| | Wärmekasten auf 39,5° gestiegen, etwas gelüftet. |
| 10,09 | Wärmekasten 38°. |
| 10,14 | Atemmessung ergibt: 56,6 Atemzüge = 849 ccm pro Min. Größe des einzelnen Atemzuges 15,0 ccm. |
| 10,15 | Tier aus dem Wärmekasten genommen, wobei es sich lebhaft sträubt, sofort Temperatur gemessen: 39,8° (Ohrgefäße weit). |
| 10,35 | 38,8° (Ohrgefäße enger). |
| 10,50 | 38,75° (Ohrgefäße enger). |

1) Archiv f. experim. Pathologie u. Pharmakol. Bd. 27, S. 154.

| | | |
|---|---|---|
| 11,15 Uhr a. m. | 38,6° | (Ohrgefäße verengt). |
| 11,45 | 38,55° | (Ohrgefäße verengt). |
| 12,15 Uhr p. m. | 38,7°. | |
| 2,20 | 39,2°. | |
| 3,45 | 39,3°. | |

Es zeigt dieser Versuch, daß während eines halbstündigen Aufenthaltes in einem annähernd körperwarmen Wärmekasten die bei Einatmung von 15° warmer Luft durch die Respiration abgegebene Wärmemenge nicht genügt hat, um eine Überhitzung des Tieres zu verhindern; denn seine Körpertemperatur stieg während der halben Stunde des Versuches von 39,3° auf 39,8°, also um 0,5°. Schon die Beobachtung der Atmung während des Versuches ließ ein solches Resultat erwarten. War schon zu Beginn des Versuches die Atemleistung keine außergewöhnlich hohe, so sank sie nach etwa 10 Minuten noch erheblich ab, indem bei etwa gleichbleibendem Volumen des einzelnen Atemzugs (19,7 gegen 19,8 ccm) die Atemfrequenz von 52,6 auf 38,4 pro Minute und damit die Atemleistung von 1041 auf 756 ccm pro Minute sank. Am Ende des Versuches steigerte sich zwar die Atemfrequenz auf 56,6 pro Minute, dabei sank aber das Volumen des einzelnen Atemzuges auf 15,0 ccm, so daß die in der Minute erfolgte Atmungsleistung mit 845 ccm noch um etwa 19% hinter der anfänglichen zurückblieb. Aus einem derartigen Verlaufe der Atmung kann wohl kaum geschlossen werden, daß das Tier bestrebt war, durch Mehrabgabe von Wärme durch die Respiration einer Erhöhung seiner Körpertemperatur entgegenzuarbeiten. Auf den Verlauf der Temperatur nach dem Versuche wird später eingegangen werden.

Gegen diesen Versuch ließe sich einwenden, daß vielleicht die 15° warme Zimmerluft für das Tier zu hoch temperiert und zu feucht gewesen sei, um die Wärmeabgabe durch die Respiration in dem nötigen Maße steigern zu können. Um diesem Einwande zu begegnen, habe ich in einem nächsten Versuche dem gleichen Tiere die Wärmeabgabe dadurch nach Möglichkeit zu erleichtern gesucht, daß ich bei sonst gleichbleibender Versuchsanordnung eine durch Chlorkalzium getrocknete und durch Eis-Kochsalzmischung abgekühlte Luft einatmen ließ. Um die Temperatur der eingeatmeten Luft kontrollieren zu können, wurde möglichst nahe an der Schnauzenkappe, diesseits des Einatmungsventils, ein kleines Thermometer eingeschaltet. Um ein Einfrieren des Einatmungsventils zu verhindern, wurde vor dem Versuche kühle, trockene Luft so lange durchgesaugt, bis das Rohr völlig trocken war.

Versuch 2 vom 19. IV. 12.

Dasselbe Kaninchen wie zu Versuch 1.

Nachdem die Temperatur des Tieres wieder zur Norm (39,3°) angestiegen ist, wird

| | |
|---|---|
| 3,45 Uhr p. m. | das Tier in einen Wärmekasten von 38° gebracht, atmet dabei trockene Luft von — 18°. |
| 3,47 | Atemmessung ergibt: 49 Atemzüge = 1190 ccm pro Min. Größe des einzelnen Atemzuges 24,3 ccm. |
| 4,00 | Wärmekasten auf 40° gestiegen, etwas gelüftet. |
| 4,05 | Wärmekasten 38°, eingeatmete Luft — 18°. |
| 4,08 | Atemmessung ergibt: 49 Atemzüge = 1127 ccm pro Min. Größe des einzelnen Atemzuges 23,0 ccm. |
| 4,10 | Tier bewegt sich lebhaft. |
| 4,14 | Atemmessung ergibt: 52,6 Atemzüge = 1178 ccm pro Min. Größe des einzelnen Atemzuges 22,4 ccm. |
| 4,15 | Aus dem Wärmekasten genommen. Sofort Temperatur gemessen: |
| | 39,75° (Ohrgefäße weit). |
| 4,35 | 39,0° (Ohrgefäße enger). |
| 4,50 | 38,8° (Ohrgefäße enger). |
| 5,20 | 38,9° (Ohrgefäße verengt). |
| 6,00 | 39,0°. |
| 7,00 | 39,15°. |

Auch bei diesem Versuche hat, wie man sieht, die Wärmeabgabe durch die Respiration, obwohl sie durch Einatmen trockener kalter Luft (— 18°) nach Möglichkeit begünstigt wurde, nicht genügt, um das Tier vor einer Überhitzung zu schützen; denn während des halbstündigen Aufenthalts in einem annähernd körperwarmen Wärmekasten stieg die Temperatur des Tieres von 39,3° auf 39,75°, also um 0,45°. Die Atmung blieb im Gegensatz zu Versuch 1 ziemlich konstant; während der Dauer des Versuches stieg die Atemfrequenz von 49 auf 52,6 pro Minute, das Volumen des einzelnen Atemzuges fiel von 24,3 auf 22,4 ccm, und die Atemleistung betrug anfangs 1190 ccm pro Minute, um dann gegen Mitte des Versuches auf 1127 ccm abzusinken und sich am Ende des Versuches wieder etwas zu steigern auf 1178 ccm pro Minute. Das bedeutet gegenüber dem Versuche 1 eine minimale Verminderung der Atemfrequenz, mit der aber eine so erhebliche Volumenvergrößerung des einzelnen Atemzuges einhergeht, daß schließlich eine um etwa 30% größere Atemleistung erzielt wird. Aus dieser erhöhten Atemleistung hätte man wohl eine Einwirkung auf die Körpertemperatur im Sinne ausbleibender oder wesentlich geringerer Erhöhung erwarten können. Wenn eine solche trotzdem nicht, oder doch nur in ganz minimalem Grade

(die Steigerungsdifferenz beträgt 0,05°) eingetreten ist, so könnte das vielleicht mit einem Kältereiz auf die Respirationsschleimhaut zusammenhängen, der hier zwar nicht zu einer Verringerung der Atemleistung, aber doch vielleicht zu einer Kontraktion der Blutgefäße der Schleimhäute und dadurch zu verminderter Sekretion geführt haben könnte. Durch diese verminderte Sekretion wäre dann die Wärmeabgabe durch Wasserverdunstung ebenfalls herabgesetzt. und daraus würde sich unschwer erklären lassen, weshalb der wirklich erzielte Effekt auf die Körpertemperatur hinter dem aus rein physikalischen Gründen zu erwartenden zurückgeblieben ist.

Zwei weitere Parallelversuche an demselben Tier, die in ganz derselben Weise angestellt wurden und im wesentlichen, was die Temperatur anbelangt, zu demselben Ergebnis führten, seien noch mitgeteilt, insbesondere deshalb, weil der letzte von ihnen deutlich zeigt, wie gering auch eine wesentlich verstärkte Atmung beim Kaninchen in ihrer Wirkung auf ein Ansteigen der Temperatur einzuschätzen ist.

Versuch 3 vom 23. IV. 12.

Dasselbe Kaninchen.

| | |
|---|---|
| 10,45 Uhr a. m. | 39,0°. |
| 10,50 | In Wärmekasten von 34° gebracht. Atmet trockene Luft von —20°. |
| 11,00 | Atemmessung ergibt: 43,8 Atemzüge = 946 ccm pro Minute. Größe des einzelnen Atemzuges 21,6 ccm. |
| 11,10 | Wärmekasten auf 38° gestiegen. |
| | Atemmessung ergibt: 46,2 Atemzüge = 943 ccm pro Minute. Größe des einzelnen Atemzuges 20,4 ccm. |
| 11,20 | Tier bewegt sich einige Augenblicke lebhaft. Wärmekasten 39,0°. |
| 11,25 | Atemmessung ergibt: 50,8 Atemzüge = 1264 ccm pro Minute. Größe des einzelnen Atemzuges 24,5 ccm. |
| 11,30 | Wärmekasten 40,0°, etwas gelüftet. |
| 11,35 | Wärmekasten 39,0°, Einatmungsluft —19,5°. |
| 11,38 | Atemmessung ergibt: 57,6 Atemzüge = 1181 ccm pro Minute. Größe des einzelnen Atemzuges 20,5 ccm Einatmungsluft —20°. |
| 11,47 | Atemmessung ergibt: 60 Atemzüge = 1140 ccm pro Minute. Größe des einzelnen Atemzuges 19,0 ccm. |
| 11,50 | Aus dem Wärmekasten (39,0°) genommen, sofort Temperatur gemessen: |
| | 40,3° (Ohrgefäße weit). |
| 12,05 p. m. | 39,3° (Ohrgefäße schon deutlich enger als vorher). |
| 12,20 | 38,9° (Ohrgefäße enger). |
| 12,40 | 38,9° (Ohrgefäße enger). |
| 1,15 | 39,0°. |

Versuch 4 vom 24. IV. 12.

Dasselbe Kaninchen.

| | |
|---|---|
| 9,10 Uhr a. m. | 39,4°. |
| 9,30 | 39,4° (Ohrgefäße ziemlich eng). |
| 9,35 | In Wärmekasten von 38° gebracht. Atmet Zimmerluft von 16°. |
| 9,40 | Atemmessung ergibt: 77 Atemzüge = 1455 ccm pro Minute. Größe des einzelnen Atemzuges 18,9 ccm. |
| 9,50 | Wärmekasten 39°. |
| | Atemmessung ergibt: 69 Atemzüge = 1221 ccm pro Minute. Größe des einzelnen Atemzuges 17,7 ccm. |
| 10,00 | Tier bewegt sich einige Augenblicke lebhaft. |
| 10,10 | Wärmekasten auf 40° gestiegen, etwas gelüftet. |
| 10,20 | Wärmekasten 39°. |
| | Atemmessung ergibt: 77,4 Atemzüge = 1654 ccm pro Minute. Größe des einzelnen Atemzuges 21,4 ccm. |
| 10,25 | 64,5 Atemzüge = 1425 ccm pro Minute. Größe des einzelnen Atemzuges 22,1 ccm. |
| 10,35 | 70,6 Atemzüge = 1500 ccm pro Minute. Größe des einzelnen Atemzuges 21,25 ccm. |
| | Aus dem Wärmekasten (39,5°) genommen; sofort Temperatur gemessen: 40,9°. |
| | Temperatur nicht weiter beobachtet. |

In dem letzten Versuche fällt es auf, daß das Tier seine Atmung recht erheblich gesteigert hat, ohne daß deshalb die Temperatur weniger gestiegen wäre; denn daß im Versuch 3 die Temperatursteigerung um 0,2° hinter der des Versuches 4 zurückgeblieben ist, wird wohl ohne weiteres verständlich aus der in beiden Versuchen nicht ganz gleichen Temperatur des Wärmekastens.

Aus den angeführten Versuchen geht hervor, daß in keinem Falle die Wärmeabgabe durch die Respiration allein genügt, um eine Steigerung der Temperatur beim Kaninchen zu verhüten. Ja, es läßt sich aus ihnen auch schon vermuten, daß die Wärmeabgabe durch die Respiration im Wärmehaushalte des Kaninchens nur eine sehr untergeordnete Rolle spielen kann. Der Beweis hierfür kann aber mit noch größerer Sicherheit geführt werden, wenn man die Wärmeabgabe durch die Haut nicht völlig ausschaltet, sondern nur einschränkt. Durch die Untersuchungen von Gottlieb[1]) wissen wir, daß in einem Wärmekasten von 31—32° ein ruhendes Kaninchen noch für längere Zeit seine normale Temperatur aufrecht erhalten kann. Dabei atmet das Tier im Wärmekasten, also eine Luft von 31° und kann infolgedessen auch durch die Respiration keine sehr bedeutenden Wärmemengen abgeben. Gibt man nun dem Tier hierzu

1) Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 26, S. 444.

bessere Gelegenheit dadurch, daß man es kühlere Luft einatmen läßt, so muß man — vorausgesetzt, daß die Wärmeabgabe durch Respiration im Wärmehaushalte des Kaninchens eine wesentliche Rolle spielt — die Temperatur des Wärmekastens etwas über 31° erhöhen können, ohne daß die Temperatur des Tieres steigt. In diesem Sinne ist der Versuch 5 angestellt worden, der in seiner Anordnung etwas von den bisher besprochenen Versuchen abweicht. Um während der ganzen Dauer des Versuches die Körpertemperatur beobachten zu können, wurde das Tier in natürlicher Hockstellung in einem Drahtkasten befestigt, an dem vorn eine bequeme Öffnung für den Hals und hinten eine zweite Öffnung angebracht war, die es gestattete, dem im Kasten sitzenden Tiere ein Thermometer ins Rektum einzuführen und dieses während der ganzen Versuchsdauer an seinem Orte zu belassen. Dabei mußte allerdings eine Messung der Atmung in Fortfall kommen.

Versuch 5 vom 9. V. 12.

Kaninchen 1900 g schwer.

| | |
|---|---|
| 4,05 Uhr p. m. | 39,5°. |
| 4,10 | In Wärmekasten v. 31° gebracht, mit Thermometer i. Rektum. Atmet durch Schnauzenkappe Zimmerluft v. 16°. |
| 4,12 | 39,4°. |
| 4,15 | 39,3°. |
| 4,20 | 39,3°, Wärmekasten auf 34° gebracht und hier gehalten. |
| 4,25 | 39,3°. |
| 4,30 | 39,35°. |
| 4,35 | 39,5°. |
| 4,37 | Tier bewegt sich einen Augenblick. |
| 4,40 | 39,9°. |
| 4,45 | 39,95°. |
| 4,50 | 39,95°. |
| 5,00 | 39,95°. |
| 5,05 | 40,0°. |
| 5,10 | 40,0°. |
| 5,12 | Tier atmet im Wärmekasten (34°) ohne sonstige Veränderung. |
| 5,15 | 40,0°. |
| 5,25 | 40,0°. |
| 5,35 | 40.0°. |
| 5,45 | 40,1°. |
| 5,55 | 40,15°. |
| 6,05 | 40,2°. |
| 6,15 | 40,2°. |
| 6,20 | Aus dem Wärmekasten (34°) genommen, bei Zimmertemperatur, im Drahtkasten wie vorher befestigt gehalten, m. Thermometer i. Rektum, Ohrgefäße stark erweitert. |

| | | |
|---|---|---|
| 6,30 Uhr p. m. | 40,1°. | |
| 6,40 | 39,65°. | |
| 6,50 | 38,95°. | |
| 7,00 | 38,35°. | |
| 7,10 | 38,2°, losgebunden und in Käfig gesetzt. | |
| 7,45 | 38,7°. | |
| 8,20 | 38,8°. | |
| | Am nächsten Tage (10 Uhr) Temperatur wieder gestiegen auf 39,3°. | |

In dem Wärmekasten von 31° fiel also zunächst die Temperatur des Tieres um 0,2°. Nachdem dann die Temperatur des Wärmekastens auf 34° gesteigert war, stieg innerhalb von 15 Minuten die Temperatur des Tieres wieder auf die Norm (39,5°) an, um dann zunächst schnell, darauf langsamer innerhalb von 30 Minuten auf 40° (d. h. um 0,5°) hinaufzugehen. Auf dieser Höhe hielt sich die Temperatur des Tieres — obwohl es nun die 34° warme Luft des Wärmekastens atmete — volle 30 Minuten, um erst dann in weiteren 30 Minuten auf 40,2° (um 0,2°) zu steigen. Mit anderen Worten: Die Temperatur des Tieres stieg im Wärmekasten von 34° unter günstigen Bedingungen für die Wärmeabgabe durch Respiration innerhalb von etwa $^3/_4$ Stunden um 0,5°; als dann die Bedingungen für die Wärmeabgabe durch Respiration wesentlich verschlechtert wurden, vermochte ein weiterer einstündiger Aufenthalt in dem Wärmekasten die Temperatursteigerung nur noch um 0,2° zu erhöhen.

Aus einem derartigen Verlaufe des Versuches muß man schließen, daß die Wärmeabgabe durch die Respiration für den Wärmehaushalt des einer Überhitzung ausgesetzten Kaninchens höchstens eine sehr minimale Bedeutung hat. Es ist demnach die allgemeine Anschauung, daß nicht schwitzende Tiere einer Wärmestauung im wesentlichen durch vermehrte Wärmeabgabe bei der Respiration vorbeugen, für das Kaninchen nicht zutreffend. Vielfach sieht man ja bei hoher Körpertemperatur das Kaninchen seine Atmung verstärken, und diese Verstärkung ist im allgemeinen wohl als Ausdruck eines Bestrebens, mehr Wärme durch die Lungen abzugeben, aufgefaßt worden. Nach meinen Beobachtungen drängt sich mir eine andere Deutung dieses Vorganges auf. Soweit die verstärkte Atmung nicht einfach der Ausdruck für die am Kaninchen bekannte Veränderlichkeit der Atmung ist, kann sie meines Erachtens sehr wohl den Zweck haben, eine für den durch die Temperatursteigerung vermehrten Stoffwechsel nötige Beschleunigung des Gaswechsels — Kohlensäureabfuhr und Sauerstoffzufuhr — zu erreichen.

Wenn also, wie wir gesehen haben, die Wärmeabgabe durch die

Respiration im Wärmehaushalte des Kaninchens eine nur sehr unwesentliche Rolle spielt, so bleibt uns als einziger Faktor nur noch die Wärmeabgabe durch die Haut. Sie geschieht einerseits durch Leitung und Strahlung, andererseits durch Wasserverdunstung. Da für die letztere keine besonderen Organe (Schweißdrüsen) vorhanden sind, so kann sie nur von der Blutfüllung und sonstigen Beschaffenheit (Durchlässigkeit usw.) der Haut abhängig sein, also von denselben Faktoren, die die Wärmeabgabe durch Strahlung und Leitung beeinflussen, sie bedarf demnach keiner besonderen Betrachtung.

Daß die Haut des Kaninchens auf äußere Temperaturreize sehr schnell und energisch reagiert, zeigen unsere Versuche im Wärmekasten (vgl. den oben angeführten Versuch 5). Beim Einbringen des Tieres in den Wärmekasten tritt zunächst reflektorisch infolge des Wärmereizes durch die ungewohnt warme Luft des Wärmekastens eine erhebliche Erweiterung der Hautgefäße ein. Dadurch muß für kurze Zeit die Blutmenge in den inneren Organen und damit ihr Stoffwechsel eine Abnahme erfahren. Wir sehen also zunächst eine geringe Abnahme der Innentemperatur des Tieres auftreten. Sie dauert meist nur kurze Zeit an, weil allmählich die wegen des umgebenden warmen Mediums trotz Erweiterung der Hautgefäße verringerte Wärmeabgabe zu einer Wärmestauung führt.

Aus dieser ungemein schnellen Reaktion der Haut auf äußere Reize erklären sich zum Teil auch die von Krauß[1]) in seiner Dissertation beobachteten Fehlerquellen, die besonders dann sorgfältig vermieden werden müssen, wenn es sich, wie dies beim Wärmestich der Fall ist, um Beobachtung hoher Temperaturen handelt.

Auf innere Reize, z. B. durch erhöhten Stoffwechsel, reagiert die Haut nicht mit solcher Schnelligkeit, insbesondere nicht schnell genug, um eine vorübergehende Temperatursteigerung des Tieres zu verhindern. Das zeigen die von Krauß mitgeteilten Arbeitsversuche, die ich mit etwas veränderter Versuchsanordnung noch fortgesetzt habe. Da die Arbeitsleistung im Tretrade nicht immer gut zu beurteilen war, so setzte ich an Stelle des Tretrades die elektrische Reizung. Die Tiere wurden in einem Drahtkasten (vgl. Versuch 5) in Hockstellung befestigt; ein in das Rektum eingeführtes Thermometer gestattete die Temperaturbeobachtung während des ganzen Versuches. Die als Elektroden benutzten Nadeln waren am rechten hinteren und linken vorderen Oberschenkel eingebohrt, und mit Hilfe eines Metronoms wurden 90—100 Reizungen pro Minute ausgeführt

1) Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 72, Heft 2.

mit einem Strom, der stark genug war, um kräftige Kontraktionen am Tiere hervorzurufen.

Als Beispiel seien die folgenden Versuche angeführt:

Versuch 6 vom 13. VI. 12.

Normales Kaninchen.

| | | |
|---|---|---|
| 4,36 Uhr p. m. | 39,6° | |
| 4,38 | | Beginn der elektrischen Reizung (90 Schläge pro Min.) schwacher Strom; dauernd die Temperatur beobachtet. |
| 4,40 | 39,6 | |
| 4,44 | 39,6 | (Strom etwas verstärkt, so daß die Kontraktionen stärker werden). |
| 4,46 | 39,8 | |
| 4,48 | 39,85 | Aufhören der elektrischen Reizung. |
| 4,50 | 39,8 | |
| 4,52 | 39,7 | |
| 4,54 | 39,55 | |
| 4,56 | 39,4 | |
| 5,30 | 39,6 | |

Versuch 7 vom 17. VII. 12.

Kaninchen 1900 g schwer.

| | | |
|---|---|---|
| 12,3 Uhr p. m. | 39,3° | |
| 12,8 | | Beginn der Reizung (100 Schläge pro Min., schwacher Strom). |
| 12,10 | 39,3 | |
| 12,12 | 39,35 | Aufhören der Reizung. |
| 12,14 | 39,4 | |
| 12,16 | 39,35 | |
| 12,40 | 38,7 | |
| 1,35 | 38,95 | |
| 6,00 | 39,25 | |

Versuch 8 vom 17. VII. 12.

Kaninchen 2100 g schwer.

| | | |
|---|---|---|
| 3,50 Uhr p. m. | 39,6° | |
| 4,00 | 39,9 | Tier hat beim Aufbinden etwas gestrampelt. Beginn der elektrischen Reizung (100 Schläge pro Min. stärkerer Strom, so daß von Anfang an kräftige Kontraktionen erfolgen) Tier schreit anfangs stark. |
| 4,4 | 40,65° | |
| 4,6 | 40,9 | Aufhören der elektrischen Reizung, Atmung stark beschleunigt. |
| 4,8 | 41,0 | |
| 4,14 | 40,8 | |
| 4,39 | 40,4 | |
| 5,55 | 39,5 | |
| 6,15 | 39,6 | |

Versuch 9 vom 16. VII. 12.

Kaninchen 2100 g schwer.

| | | |
|---|---|---|
| 3,45 Uhr p. m. | 39,1° | |
| 4,6 | 39,25 | Beim Festbinden etwas Widerstand. |
| 4,8 | | Beginn der elektrischen Reizung (100 Schläge pro Min., starke Kontraktionen). |
| 4,10 | 40,30 | |
| 4,12 | 40,25 | Aufhören der Reizung. |
| 4,14 | 40,25 | |
| 4,19 | 40,25 | |
| 4,30 | 39,7 | |
| 4,45 | 39,4 | |
| 6,10 | 39,2 | |
| 7,15 | 39,0 | |

Am selben Tage nicht weiter beobachtet.

Die Muskelarbeit veranlaßt also zunächst eine Steigerung der Temperatur, die je nach der Arbeitsleistung und Individualität der Tiere verschieden ausfallen kann. An Stelle dieser Erhöhung tritt dann allmählich meistens ein Abfall unter die Norm, und oft erst nach längerer Zeit wird die Temperatur dauernd wieder ausgeglichen.

Es tritt also die Regulation durch die Haut beim Kaninchen — ebenso wie beim Menschen — nicht schnell genug ein, um eine momentane Temperatursteigerung zu verhindern. Ist sie aber einmal eingetreten, so wirkt sie unter Temperatursenkung länger nach als zum einfachen Ausgleich der Temperaturerhöhung nötig wäre, d. h. sie überkorrigiert sozusagen die Temperaturerhöhung. Ganz dasselbe zeigen auch unsere Versuche im Wärmekasten, wo, wie ein Blick auf die Protokolle zeigt, nach der Temperaturerhöhung im Wärmekasten zunächst ebenfalls ein allmählicher Abfall unter die Norm und erst dann ein Wiederansteigen der Temperatur auf die Norm beobachtet wird.

Ist nun die Haut allein, auch ohne Unterstützung durch die Respiration, imstande, für die Aufrechterhaltung der Körpertemperatur zu sorgen? Zur Entscheidung dieser Frage muß jede Wärmeabgabe durch die Respiration ausgeschaltet werden, ohne Behinderung der Wärmeabgabe durch die Haut. Ich glaube, daß dies erreicht werden kann, wenn man das Tier körperwarme, mit Feuchtigkeit gesättigte Luft atmen läßt. In den beiden folgenden Versuchen wurde zu diesem Zweck die Einatmungsluft dadurch erwärmt und mit Feuchtigkeit gesättigt, daß sie durch Wasserdampf geleitet wurde. Die Thermometeranordnung war dieselbe wie in Versuch 2.

Versuch 10 vom 5. II. 13.

Scheckiges Kaninchen 1940 g.

| | | |
|---|---|---|
| 9,00 Uhr a. m. | 39,0° | |
| 10,50 | 39,0 | |
| 11,50 | | Einatmung von heißer, feuchter Luft (47°). |
| 11,5 | | Atemmessung ergibt: 120 Atemzüge = 1020 ccm pro Min. Volumen des einzelnen Atemzuges = 8,5 ccm. |
| 11,8 | | Einatmungsluft = 52°. |
| 11,10 | | Atemmessung ergibt: 139 Atemzüge = 1042 ccm pro Min. Volumen des einzelnen Atemzuges = 4,3 ccm. |
| 11,15 | | Atemmessung ergibt: 72 Atemzüge = 842 ccm pro Min. Volumen des einzelnen Atemzuges = 11,7 ccm. |
| 11,20 | | Einatmungsluft = 57°. Atemmessung ergibt: 60 Atemzüge = 900 ccm pro Min. Volumen des einzelnen Atemzuges = 15,0 ccm. |
| 11,25 | | Atemmessung ergibt: 61,9 Atemzüge = 972 ccm pro Min. Volumen des einzelnen Atemzuges = 15,7 ccm. |
| 11,30 | | Abbruch des Versuches, sofort Temperatur gemessen: 38,9°. |
| 11,50 | 39,0 | |

Versuch 11 vom 13. II. 13.

Graues Kaninchen, 2700 g.

| | | |
|---|---|---|
| 4,00 Uhr p. m. | 39,8° | |
| 4,5 | | Einatmung warmer, feuchter Luft von 37°. |
| 4,7 | | Atemmessung ergibt: 57,1 Atemzüge = 996 ccm pro Min. Volumen des einzelnen Atemzuges = 16,5 ccm. |
| 4,11 | | Einatmungsluft = 42°. Atemmessung ergibt: 76,9 Atemzüge = 823 ccm pro Min. Volumen des einzelnen Atemzuges = 10,7 ccm. |
| 4,15 | | Atemmessung ergibt: 83,7 Atemzüge = 795 ccm pro Min. Volumen des einzelnen Atemzuges = 9,5 ccm. |
| 4,20 | | Atemmessung ergibt: 100 Atemzüge = 875 ccm pro Min. Volumen des einzelnen Atemzuges = 8,75 ccm. |
| | | Abbruch des Versuches, sofort Temperatur gemessen: 39,8°. |

Wir sehen aus diesen Versuchen, daß die Wärmeabgabe durch die Haut auch allein sehr wohl imstande ist, das Kaninchen vor einer Überhitzung zu schützen. Ja man kann sogar durch Atemlassen von 40—57° warmer Luft das Tier zu einer — wenn auch nur sehr

minimalen — Wärmeaufnahme durch Respiration zwingen, und trotzdem vermag es durch die Hautregulation seine normale Temperatur aufrecht zu erhalten.

Damit dürfte wohl der Beweis erbracht sein, daß die Haut des Kaninchens bei der regulatorischen Wärmeabgabe eine ganz ausschlaggebende Rolle spielt, der gegenüber die Respiration so sehr in den Hintergrund tritt, daß man sie ohne Bedenken ganz unberücksichtigt lassen kann. Natürlich soll damit nicht gesagt sein, daß das Kaninchen bei der Respiration keine Wärme abgibt, sondern es soll nur hervorgehoben werden, daß diese Art der Wärmeabgabe beim Kaninchen nur sehr gering ist und so wenig vermehrt oder verringert werden kann, daß sie gegenüber der Haut nur eine sehr minimale Rolle für den Wärmehaushalt des Tieres spielt.

Haben wir bislang nur von der Haut des Kaninchens gesprochen, so sind wir nun genötigt, auch das über der Haut gelegene Haarkleid des Tieres zu berücksichtigen, zumal wir wissen, daß der Tierpelz bei der Wärmeabgabe eine große Rolle spielt. Er erschwert nicht nur — nach der Art eines Kleides — die Wärmeabgabe durch die Haut, sondern vermag sie auch bis zu einem gewissen Grade zu regulieren, da er veränderlich ist (Sommer- und Winterpelz; Aufrichten und Anlegen der Haare usw.). Freund und Gräfe[1]) haben neuerdings festgestellt, daß durch das Fehlen des Pelzes die Fähigkeit zur Wärmeregulierung beim Kaninchen sehr wesentlich eingeschränkt wird. Nur bei einer hohen Außentemperatur vermochten die rasierten Tiere ihre Körpertemperatur aufrecht zu erhalten; brachte man sie in niedrigere Temperatur, so sank auch ihre Körpertemperatur.

Meine Versuche bezüglich des Kaninchenpelzes, die bereits vor dem Erscheinen der vorerwähnten Arbeit begonnen wurden, waren, ihrem Zweck entsprechend, etwas anders angeordnet. Dem Rasieren, bei dem die Tiere befeuchtet werden müssen, zog ich das Scheren mit einer 1 mm Haarschneidemaschine vor, mit der es nach einiger Übung fast stets gelingt den ganzen Körper ohne nennenswerte Hautverletzungen gleichmäßig kurz zu scheren.

Um beobachten zu können, ob, wodurch und inwieweit etwa die durch das Scheren bedingte Herabsetzung der Temperatur von dem Tiere ausgeglichen wird, wurden die Tiere stets mit Futter (Rüben) versehen und neben der Temperatur auch die genossene Futtermenge, sowie das Körpergewicht genau kontrolliert. Während der ganzen Versuchsdauer wurden die Tiere in einem Zimmer beobachtet, das durch einen Thermoregulator Tag und Nacht auf

1) Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 70, S. 138 ff.

etwa 20° gehalten wurde, wobei dauernde Kontrolle des Regulators durch Maximal- und Minimalthermometer nicht versäumt wurde. Täglich zweimal — mittags um 12 Uhr und abends um 9 Uhr — erhielten die Tiere so reichlich Rübenfutter hingelegt, daß sie jederzeit Gelegenheit zum Fressen hatten. Mittags um 12 Uhr wurde täglich das Körpergewicht festgestellt und vor der Darreichung frischen Futters der noch vorhandene Futterrest fortgenommen, nachgewogen und anderweitig verwertet. Die Temperaturmessungen erfolgten täglich 5 mal (9 Uhr a. m., 12 Uhr m., 3 Uhr, 6 Uhr, 9 Uhr p. m.), falls nicht eingeschaltete Versuche häufigere Messungen erforderlich machten.

Mehrfach waren die Tiere nach dem Scheren zunächst sehr elend (auch Freund und Gräfe berichten, daß eins von ihren rasierten Kaninchen durch Erfrieren zugrunde gegangen ist), wobei die Temperatur meist sofort um 2—3° sank. In der Annahme, daß diese starke Senkung der Temperatur in erster Linie Folgen der Prozedur des Scherens seien, bei der die Tiere stets aufgebunden wurden, nahmen wir später den Scherakt in zwei Sitzungen vor, zwischen denen eine mindestens mehrstündige Pause lag. Dadurch gelang es uns, die Wirkungen der Operation als solcher wesentlich zu verringern und abzukürzen.

Bei der meist sehr langen Dauer der Versuche muß ich mich darauf beschränken, kurz ihre Hauptergebnisse zusammenzufassen.

Ein einheitliches Verhalten nach dem Scheren zeigen die Tiere nicht.

In einigen Fällen beobachtet man dauernd fortschreitendes starkes Sinken der Körpertemperatur bei gleichzeitig fortschreitender Gewichtsabnahme und nicht vermehrter oder gar verminderter Freßlust. Hier scheint es sich um wenig widerstandsfähige Tiere zu handeln, bei denen das Scheren eine direkt lebensgefährliche Operation darstellt.

Andere Tiere zeigen zunächst recht erhebliche Temperaturschwankungen, bis sich schließlich (oft erst nach mehreren Tagen) die Temperatur ziemlich konstant auf einer Höhe hält, die etwa 0,5° bis 1,0° unter der Norm liegt. Gleichzeitig ist die Freßlust sehr erheblich gesteigert und dann die Gewichtsabnahme gering, oder aber die Gewichtsabnahme ist erheblicher bei gar nicht oder kaum gesteigerter Freßlust. Hier sehen wir also eine Vermehrung der Wärmeproduktion (ermöglicht durch Verbrauch von Reservestoffen [Gewichtsabnahme] oder durch vermehrte Futteraufnahme), die wohl den Zweck hat, die durch Kontraktion der Hautgefäße nach Möglichkeit eingeschränkte Wärmeabgabe in ihrem Bestreben zu unterstützen, die Eigentemperatur des Tieres aufrecht zu erhalten. Oft findet man in

diesen Fällen die zunächst deutliche Kontraktion der Hautgefäße späterhin wieder zurückgehen: Es scheint, daß das Tier sich an die geringere Temperatur gewöhnt hat und diese allein durch vermehrten Stoffwechsel aufrecht erhalten kann, ohne Zuhilfenahme verminderter Wärmeabgabe.

Endlich kommt es auch vor, daß die Tiere nach der Scherung ihre normale Körpertemperatur aufrecht zu erhalten vermögen. Dies kann der Fall sein, wenn die Scherung nicht kurz genug ausgefallen ist — manche Tiere lassen sich sehr schwer gut scheren —, es wäre aber auch denkbar, daß es Fälle gibt, wo (bei unseren Versuchsbedingungen) die Kontraktion der Hautgefäße im Verein mit der Vermehrung des Stoffwechsels imstande ist, in vollem Umfange das Fehlen des Pelzes auszugleichen. Unsere Versuche sprechen nicht für eine solche Möglichkeit; denn von den hier heranzuziehenden drei Beispielen war in einem Falle die Scherung nicht vollständig gelungen, während in den beiden andern die Tiere aus besonderen Gründen nur 1—2 Tage nach dem Scheren beobachtet wurden.

Der Kaninchenpelz spielt also bei der Wärmeabgabe durch die Haut eine wesentliche Rolle. Sein Fehlen hat zunächst stets Hautgefäßkontraktion zur Folge, die späterhin zurückgehen kann. Trotzdem kommt es dabei meist zu deutlicher Temperatursenkung. Dieser suchen die Tiere mit mehr oder weniger Erfolg durch Vermehrung der Wärmeproduktion entgegenzuarbeiten; daß aber das Fehlen des Pelzes völlig ausgeglichen werden kann, ist nicht wahrscheinlich.

Unsere bisher gewonnenen Kenntnisse über den Wärmehaushalt des Kaninchens können wir also kurz dahin zusammenfassen: Während die Wärmeproduktion in derselben Weise vor sich gehen dürfte wie bei anderen Tieren, zeigt die Art der Wärmeabgabe bemerkenswerte Besonderheiten. Obwohl das Kaninchen nicht schwitzt, spielt seine Wärmeabgabe durch die Respiration im Wärmehaushalte nur eine sehr untergeordnete Rolle. Das allein ausschlaggebende Moment ist die Wärmeabgabe durch die Haut, die durch den Pelz sehr wesentlich beeinflußt wird. Durch Ausschaltung des Pelzes (Scheren) sinkt in weitaus den meisten Fällen die Temperatur des Tieres, obwohl die Hautgefäße (zunächst wenigstens) stark kontrahiert sind und der Stoffwechsel vermehrt wird.

Nachdem wir uns so über den Wärmehaushalt des Kaninchens und die für ihn wichtigen Faktoren unterrichtet haben, kehren wir nun zu dem »Wärmestich«[1]) zurück.

---

1) Über die von uns geübte Technik der Stiche vgl. Jacobj u. Roemer, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmokol. In fast allen Fällen wurde die Ventrikelreizung durch Einführung von 0,05 ccm Hg. ausgeführt.

Wenn seine temperaturerhöhende Wirkung in erster Linie abhängig sein soll von einer verminderten Wärmeabgabe, so kann das beim Kaninchen nur der Fall sein, wenn er durch Kontraktion der Hautgefäße die Wärmeabgabe von der Haut herabsetzt (ob durch den Stich auch das Atemzentrum getroffen wird, ist für seine Wirkung beim Kaninchen gleichgültig; denn, wie wir gesehen haben, hat ja hier die Wärmeabgabe durch die Atmung nur eine sehr untergeordnete Bedeutung), er muß dann also nervöse Zentren oder Bahnen in ihrer Funktion ändern, die mit dem Hautgefäßsystem in Beziehung stehen. Ob dies wirklich der Fall ist, wird sich einwandfrei nur durch entsprechende anatomische Untersuchungen feststellen lassen. Immerhin wird es aber auch auf physiologischem Wege gelingen müssen, einen Zusammenhang zwischen Stichwirkung und Hautgefäßsystem nachzuweisen, wenn ein solcher vorhanden ist.

Man könnte z. B. durch Lähmung der Hautgefäße ihre Kontraktion zu verhindern suchen. Es müßte dann der Stich unwirksam werden, wenn er auf einer Kontraktion der Hautgefäße beruht. Durch äußerliche Anwendung von Kohlensäure kann man, wie bekannt, eine solche Lähmung der Hautgefäße bewirken. Da jedoch eine längere Einwirkung von Kohlensäure auf die Haut durch reichliche Resorption des Gases auch sonstige Veränderungen des Organismus, z. B. der Atmung, des Stoffwechsels usw., hervorruft, so war die allein beweisende Versuchsanordnung (d. h. Einbringen des Tierkörpers in Kohlensäureatmosphäre vor, während und nach der Stichoperation) nicht möglich. Wir müssen uns damit begnügen, festzustellen, ob eine kurzdauernde Kohlensäurewirkung auf die äußere Haut des Tieres von Einfluß auf die Stichwirkung ist. Zu diesem Zweck wurden mehrere Versuche angestellt. Stets wurde auf das sorgfältigste Bedacht darauf genommen, daß die Tiere nicht etwa Kohlensäure in der Einatmungsluft aufnahmen. Man ließ sie deshalb mit einer Schnauzenkappe durch Ventil aus einem mit reiner Luft gefüllten Gasometer atmen. Als Beispiel diene das folgende Protokoll:

Versuch 12 vom 22. I. 13.

Graues Kaninchen, 2350 g.

| | | |
|---|---|---|
| 9,30 Uhr a. m. | 39,4° | |
| 9,45 | 39,5 | |
| 9,50—9,55 | | Stichoperation links. Einführen v. 0,05 ccm Hg. in den Ventrikel mit feiner Glassonde. Verschluß mit Paraffinwatte, Naht. Glatte Operation. |
| 10,00 | 38,7 | |
| 11,00 | 40,4 | |
| 12,35 | 40,8 | |

| | | |
|---|---|---|
| 2,15 Uhr a. m. | 41,1 | |
| 2,50 | 41,1 | |
| 2,57—3,12 | | Einbringen in $CO_2$-Atmosphäre, atmet durch Ventile reine Luft. Während des ganzen Versuches hat das Tier seine Atemfrequenz nicht verändert (etwa 52 Atemzüge pro Min.). Luftverbrauch in den 15 Min. des Versuches etwa 14 l. |
| 3,15 | 40,7 | |
| 3,30 | 40,6 | |
| 4,00 | 40,65 | |
| 4,30 | 40,95 | |
| 5,30 | 41,1 | |
| 6,00 | 41,2 | |
| 7,00 | 41,5 | Stichwirkung dauert am ganzen nächsten Tage noch an. |

Ganz ähnlich war der Verlauf unserer anderen diesbezüglichen Versuche. Stets zeigte sich nach der Kohlensäureeinwirkung eine deutliche Depression der Stichtemperatur, der schnell ein weiteres Ansteigen der Temperatur folgte.

Auch am normalen Kaninchen erzielt man bekanntlich durch Kohlensäurewirkung auf die Haut ein Absinken der Temperatur, doch dauert hier im allgemeinen diese temperaturherabsetzende Wirkung länger, ist auch meist stärker ausgeprägt (in einem Versuche am normalen Kaninchen bekam ich nach 15 Minuten langer Kohlensäurewirkung ein Absinken der Temperatur um 1,8° [von 40,0° bis 38,2°], das erst nach 6 Stunden ziemlich ausgeglichen war).

Ähnlich wie die gestochenen verhielt sich in einem Versuche ein geschorenes, nicht gestochenes Tier. Auch hier ging die Wirkung der Kohlensäure rasch vorüber.

Dieses verschiedene Verhalten der Tiere gegenüber der Kohlensäurewirkung könnte in dem Sinne gedeutet werden, daß angesichts der starken Kontraktion der Hautgefäße beim gestochenen (ebenso wie beim geschorenen) Tiere der lähmenden Wirkung der Kohlensäure ein stärkerer Widerstand entgegengesetzt wird als beim normalen Tiere, wo die Hautgefäße ihren normalen Tonus haben. Einerseits aber sind unsere Versuche nicht zahlreich genug, um eine Konstanz dieser Unterschiede beweisen zu können, andererseits könnte die verschiedene Wirkungsstärke auch durch eine (beim geschorenen Tier ja sicher vorhandene) vermehrte Wärmeproduktion erklärt werden.

Eine andere Möglichkeit, um auf physiologischem Wege einen Zusammenhang der Stichwirkung mit dem Hautgefäßsystem nachzuweisen, wäre die, daß man die Stichoperation an einem Tier ausführte, dessen Hautgefäße schon vorher in den Zustand der Kontraktion gebracht wären.

In diesem Sinne können wir nach den Ergebnissen unserer Versuche am geschorenen Tier dieses benützen. Zum mindesten in der ersten Zeit nach dem Scheren können wir bei ihm auf eine starke Hautgefäßkontraktion rechnen, falls die Scherung gut ausgeführt war (vorausgesetzt natürlich, daß die Tiere, wie das bei allen unseren Untersuchungen der Fall war, bei 20° Außentemperatur gehalten werden).

Ich habe deshalb an einer Reihe von geschorenen Kaninchen die Stichoperation ausgeführt. Die Ergebnisse dieser Versuche finden sich in der folgenden Tabelle zusammengestellt. Um Mißdeutungen zu vermeiden, bemerke ich, daß ich neben den geschorenen auch eine große Reihe von normalen Kaninchen mit stets gutem Erfolge gestochen habe; es sind also die mehrfachen Mißerfolge an den geschorenen Kaninchen sicherlich nicht auf eine mangelhafte Ausführung der Stichoperation zurückzuführen.

Eine Durchsicht dieser Tabelle zeigt, wie wenig günstig die Sticherfolge bei geschorenen Tieren sind. (Siehe Seite 174.)

Das einzige Tier, das eine ziemlich normale Stichwirkung zeigte, war die Nr. 8 der Tabelle. Hier handelte es sich um ein nicht vollständig geschorenes Tier, das also nicht wohl brauchbar ist für die hier in Betracht kommende Frage. Bei dem Tier Nr. 10 von einer Stichwirkung zu sprechen, ist kaum angängig; denn die Steigerung betrug bei ihm nur 0,3° (von 39,9°—40,2°), also eine Höhe, die wir am normalen Tier als Mißerfolg zu bezeichnen pflegen.

Wirkliche Sticherfolge sind demnach nur bei solchen Tieren erzielt, die verhältnismäßig lange nach dem Scheren gestochen wurden. Während aber am normalen Tiere die Höhe der Stichwirkung nach 2—4 Stunden erreicht zu sein und dann — bei unserer Methode der Operation — die Temperatursteigerung mit geringen Schwankungen 12—24—36 und mehr Stunden zu dauern pflegt, sehen wir hier ein sehr langsames Steigen der Temperatur, bis der Höhepunkt in 7 bis 12 Stunden erreicht wird; sofort beginnt dann die Temperatur wieder — meistens sehr rapide — zu sinken.

Wurde der Stich kurz (1—4 Tage) nach dem Scheren ausgeführt, so trat kein einziges Mal eine Temperatursteigerung ein, vielmehr stets ein ziemlich bedeutender Abfall, der dann, je nach der Anfangstemperatur des Tieres, rasch zum Tode führte, oder längere Zeit konstant blieb, zuweilen auch zum Teil wieder ausgeglichen wurde.

Nun haben wir gerade in den ersten Tagen nach dem Scheren stets eine deutliche Kontraktion der Hautgefäße bei den Tieren festgestellt (beim Tier Nr. 11 war sie ganz besonders stark ausgeprägt, die Haut war völlig blaß, die Ohrgefäße in ganz dünne Stränge ver-

wandelt). Hier ist also mit ziemlicher Sicherheit das erreicht worden, was wir wünschten: Eine Kontraktion der Hautgefäße vor der Stichoperation; und wenn nun gerade hier in keinem einzigen Falle eine Temperatursteigerung durch den Stich erreicht werden konnte, so liegt es sehr nahe, daraus den Schluß zu ziehen, daß eben beim Zustandekommen der Stichhyperthermie die Kontraktion der Hautgefäße das Wesentliche ist, und daß diese Hyperthermie nicht zustande kommt, wenn schon vor der Stichoperation, aus Gründen der Wärmeregulation, eine Kontraktion der Hautgefäße bestand.

Wenn ich mir auch wohl bewußt bin, daß die Zahl unserer Versuche nicht genügt, um aus ihnen mit Sicherheit diesen Schluß für das Zustandekommen der Stichhyperthermie zu ziehen, so glaubte ich doch, meine Ergebnisse schon jetzt mitteilen zu sollen, weil in der nun beginnenden Übergangsjahreszeit eine Fortführung derartiger Temperaturversuche an Kaninchen nicht gut möglich ist.

## Zusammenfassung.

Der Gang und die Ergebnisse unserer Untersuchungen lassen sich in folgende Sätze kurz zusammenfassen:

Um einen tieferen Einblick in das Wesen der »Wärmestich«-Wirkung am Kaninchen zu erhalten, schien uns eine genauere Kenntnis der zur Wärmeregulierung dienenden Einrichtungen notwendig zu sein. Hierbei kam es uns vor allem darauf an, festzustellen, in welchem Maße die Wärmeabgabe einerseits durch die Atmung, andererseits durch den Hautapparat von Wichtigkeit für die Aufrechterhaltung der Körpertemperatur ist.

Es ergab sich, daß — entgegen der allgemein herrschenden Ansicht — beim Kaninchen, obwohl es keine Schweißdrüsen besitzt, die Atmung keinen nennenswerten Einfluß auf die Körpertemperatur ausübt; selbst dann nicht, wenn die Bedingungen für eine Steigerung der Wärmeabgabe bei der Atmung durch Einatmen kalter trockner Luft nach Möglichkeit begünstigt wurden.

Dagegen zeigte sich, daß die Einrichtungen der Haut sehr wohl imstande sind, eine Steigerung der Körpertemperatur dauernd zu verhindern, auch dann, wenn jede Unterstützung von seiten der Atmung durch Einatmen körperwarmer, wassergesättigter Luft ausgeschlossen wurde. Durch Veränderung der äußeren Lufttemperatur wird dieser Regulationsapparat der Haut so schnell in Tätigkeit gesetzt, daß eine Veränderung der Körpertemperatur von vornherein nicht eintritt. Bei kurzer Muskelarbeit (d. h. Vermehrung der Wärmebildung) vermag er zwar eine kurze Temperatursteigerung nicht zu

Tabelle über Stichoperationen

| Lfde. Nr. | Verhalten des Tieres vor dem Scheren | nach dem Scheren |
|---|---|---|
| 1. | Temperatur: ca. 39,6° | Temperatur: Zunächst große Schwankungen (37,0° bis 39,7°); vom 6. Tage an regelmäßiger, hält sich auf ca. 38,5°. Mehrfach nachgeschoren, worauf stets wieder Schwankungen und etwas weiteres Abfallen. Vom 29. Tage an ziemlich gleichmäßig auf ca. 37,0° |
| | Gewicht: 2300 g | Gewicht: Unter häufigen Schwankungen Abnahme bis 1520 g (ca. 33%) in 30 Tagen, d. h. 26 g pro Tag |
| 2. | Temperatur: ca. 39,7° | Temperatur: Nach kurzem Absinken auf 36° schnelle Erholung ohne große Schwankungen; hält sich ein paar Tage auf ca. 39,0°, steigt dann noch etwas bis 39,4° |
| | Gewicht: 1750 g | Gewicht: Unter Schwankungen Abnahme bis 1560 g (10,9%) in 9 Tagen, d. h. 21 g pro Tag |
| 3. | Temperatur: ca. 39,4° | Temperatur: Nach kurzem Absinken auf 38,0°, einige Tage auf etwa normaler Höhe; dann langsames Ansteigen auf 39,8° |
| | Gewicht: 1960 g | Gewicht: Erst schnelle, dann langsame Abnahme bis 1640 g (ca. 16,4%) in 10 Tagen, d. h. 32 g pro Tag |
| 4. | Temperatur: ca. 39,6° | Temperatur: Zunächst Sinken auf 37,0°; steigt ohne große Schwankungen auf ca. 38,0°, um dann in den letzten Tagen wieder etwas zu fallen |
| | Gewicht: 1530 g | Gewicht: Allmähliche Abnahme bis 1150 g (ca. 24,9%) in 24 Tagen, d. h. 15,8 g pro Tag |
| | Futter pro Tag: 440 g | Futter pro Tag: 615 g |
| 5. | Temperatur: ca. 39,6° | Temperatur: Allmähliches Absinken um ca. 1,1° ohne große Schwankungen |
| | Gewicht: 1800 g | Gewicht: Zunahme um 30 g in 10 Tagen |
| | Futter pro Tag: 419 g | Futter pro Tag: 629 g |
| 6. | Temperatur: ca. 39,6° | Temperatur: Schnelle Senkung auf 36,0°, hält sich dann auf 36,0° bis 36,4° |
| | Gewicht: 1990 g | Gewicht: Abnahme bis 1770 g (ca. 11%) in 4 Tagen, d. h. 55 g pro Tag |
| | Futter pro Tag: 606 g | Futter pro Tag: 463 g |
| 7. | Temperatur: ca. 39,5° | Temperatur: Nach kurzer Senkung bis 37,3° Erholung; hält sich dann auf ca. 38,6° |
| | Gewicht: 1870 g | Gewicht: Abnahme bis 1750 g (6,4%) in 2 Tagen, d. h. 60 g pro Tag |
| | Futter pro Tag: 503 g | Futter pro Tag: 463 g |
| 8. | Temperatur: ca. 39,6° | Temperatur: Hält sich ohne große Schwankungen auf ca. 39,2° |
| | Gewicht: 1870 g | Gewicht: Abnahme bis 1670 g (10,7%) in 5 Tagen, d. h. 40 g gro Tag |
| | Futter pro Tag: 339 g (dabei in 5 Tag. 70 g abgen.) | Futter pro Tag: 415 g |
| 9. | Temperatur: ca. 39,6° | Temperatur: Hält sich ohne große Schwankungen auf ca. 38,5° |
| | Gewicht: 1580 g | Gewicht: Abnahme um 10 g in 2 Tagen (während des Scherens!) |
| | Futter pro Tag: 289 g | Futter pro Tag: 490 g |
| 10. | Temperatur: ca. 39,6° | Temperatur: Steigt nach kurzer Senkung auf 39,8°—39,9° |
| | Gewicht: 2380 g | Gewicht: Abnahme bis 2240 g (5,9%) in 1½ Tagen, d. h. 93 g pro Tag |
| | Futter pro Tag: 328 g | Futter pro Tag: 569 g |
| 11. | Temperatur: ca. 39,7° | Temperatur: Hält sich nach starkem Schwanken auf ca. 39,7° |
| | Gewicht: 2580 g | Gewicht: Abnahme in 24 Stunden bis 2370 g. (Folge der innerhalb dieser 24 Stunden gelegenen Stichoperation) |
| | Futter pro Tag: 657 g | Futter pro Tag: 728 g |

an geschorenen Kaninchen.

| Temperatur vor dem Stich | Temperatur nach dem Stich | Bemerkungen |
|---|---|---|
| 36,6° | 38,1° (in ca. 7 Stdn.) | Versuch mehrfach unterbrochen durch eingeschaltete Versuche; insbesondere durch einen Hungerversuch, bei dem Temperatur des Tieres vorübergehend auf 32° sank. Nur durch Einbringen in einen Wärmekasten und durch künstliche Ernährung mit Schlundsonde konnte danach das Tier am Leben erhalten werden. Am 4. Tage nach dem Stich unter allmählichem Absinken der Temperatur. Stichoperation am 31. Tage nach dem Scheren! |
| 39,35° | 40,3° (in $9^1/_2$ Stdn.) | Nach der Steigerung erst schneller, dann allmählicher, zuletzt rapider Temperaturabfall bis zum Tode, der am 3. Tage nach dem Stich eintritt. Stichoperation am 10. Tage nach dem Scheren! |
| 39,7° | 40,9° (in 12 Stdn.) | Danach rapider Temperaturabfall bis zum Tode, der ca. 26 Stunden nach dem Stich eintritt. Stichoperation am 11. Tage nach dem Scheren! |
| 38,5° | 36,1° sofortiger Abfall | Tod ca. 16 Stunden nach dem Stich. Stichoperation am 25. Tage nach dem Scheren! |
| 38,5° | ca. 37,0° sofortiger Abfall | Hält sich mehrere Tage bei rascher Gewichtsabnahme und leidlich gutem Appetit auf ca. 37,0° Tod am 4. Tage nach dem Stich Stichoperation am 11. Tage nach dem Scheren! |
| 36,0° | 33,7° sofortiger Abfall | Temperatur steigt allmählich wieder auf 34,9°, um dann abzufallen bis zum Tode, der 52 Stunden nach dem Stich eintritt. Stichoperation am 5. Tage nach dem Scheren! |
| 37,8° (frühmorgens) | kurzer Abfall, dann Anstieg auf 38,5° in ca. 12 Stunden | Temp. hält sich noch 8 Tge. auf 38,5°. — Gewicht nach dem Stich: in 7 Tag. Abnahme bis 1400 g (20%), d. h. 50 g pro Tag. Futter pro Tag n. d. Stich: 629 g, dann am 8. Tge. n. d. ersten, 2. Wärmestich, der zu rapidem Temperatursturz führt bis zum Tode (7 Stdn. n. d. 2. Stich). Stichop. am 3. Tge. n. d. Scheren! |
| 38,9° (frühmorgens) | 40,6° in $5^1/_2$ Stdn. | Stichwirkung dauert ca. 12 Stdn. (40,2°); dann rapider Abfall der Temperatur bis zum Tode, der 26 Stdn. nach dem Stich eintritt. Tier mangelhaft geschoren!! Stichoperation am 6. Tage nach dem Scheren! |
| 38,0° (frühmorgens) | rapider Temperaturabfall | Tod ca. 15 Stunden nach dem Stich. In 2 Sitzungen geschoren. Stichoperation am 1. Tage nach beendetem Scheren! |
| 39,9° (frühmorgens) | 40,2° in ca. 3 Stdn. | Danach schnelles Absinken der Temperatur auf 39,6°, wo sie sich ca. 3 Stdn. hält, um dann rapide bis 37,9° zu fallen, steigt in den nächst. Tag. bis ca. 38,4°, fällt dann wieder. In 2 Sitzung. geschoren. Stichop. am 1. Tge. n. beendet. Scheren! |
| 39,5° | 38,6° sofortiger Abfall | Temp. steigt dann ganz allmählich wieder, so daß 2 Tge. n. d. Stich 39,2° erreicht werden; in den nächsten Tag. langsamer, stufenförmiges Absinken d. Temp. In 2 Sitzung. an einem Tge. geschoren. Stichoperation am 1. Tage nach beend. Scheren! |

verhindern, ist dafür aber so nachhaltig in seiner Wirkung, daß in kurzer Zeit die Temperatursteigerung nicht nur völlig ausgeglichen, sondern in den meisten Fällen sogar für einige Zeit überkorrigiert wird.

Um den Einfluß kennen zu lernen, welcher dem Haarkleide als Teil des Hautapparates bei der Wärmeregulierung zukommt, haben wir dann Untersuchungen mit geschorenen Kaninchen angestellt.

Nach Entfernung der Haare sind, wie sich aus diesen Versuchen ergab, die Tiere selbst bei 20° C Außentemperatur nicht imstande, ihre normale Körpertemperatur dauernd aufrecht zu erhalten, obwohl sie durch Kontraktion der Hautgefäße ihre Wärmeabgabe einzuschränken und durch Mehraufnahme von Futter oder Mehrverbrauch von Reservestoffen (Gewichtsabnahme) ihre Wärmebildung zu steigern trachten. Die Kontraktion der Hautgefäße ist besonders ausgeprägt in den ersten Tagen nach der Scherung.

Offenbar wegen dieses gesteigerten Tonus der Hautgefäße führt die hautgefäßlähmende Wirkung der Kohlensäure bei geschorenen Tieren zu einer im Vergleich zu normalen Kaninchen nur kurz dauernden Herabsetzung der Temperatur; und wenn sich nun weiterhin ergab, daß in dieser Hinsicht die gestochenen Tiere sich ebenso verhalten wie die geschorenen, so liegt es nahe, anzunehmen, daß auch bei gestochenen Tieren ein gesteigerter Tonus der Hautgefäße vorhanden ist.

Diese Annahme erhält eine weitere sehr wesentliche Stütze durch unsere »Wärmestich«-Versuche an geschorenen Kaninchen. Wurde nämlich die Stichoperation in den ersten Tagen nach der Scherung vorgenommen — also zu einem Zeitpunkte, in dem die Kontraktion der Hautgefäße besonders deutlich ist —, so blieb regelmäßig die nach dem Stich beobachtete Temperaturerhöhung aus.

Danach erscheint wohl die Annahme berechtigt, daß die nach der Gehirnreizung auftretende Hyperthermie in erster Linie auf einer Beeinflussung (Verengerung) der Hautgefäße, d. h. auf einer Steigerung ihres Tonus beruht.

Man müßte sich also vorstellen, daß durch die Stichoperation nervöse Zentralapparate erregt werden, die mit dem Hautgefäßsystem in direkter Beziehung stehen.

Bei der anatomischen Untersuchung der durch erfolgreichen »Wärmestich« gewonnenen Kaninchengehirne, mit der wir bereits im Institut begonnen haben, wird deshalb einer Beziehung der durch die Operation gereizten Hirnteile zu den nervösen Apparaten des Hautgefäßsystems ganz besondere Beachtung geschenkt werden.

---

VII.

Aus der medizinischen Klinik des städtischen Krankenhauses
in Frankfurt a. M.
(Direktor: Professor Dr. SCHWENKENBECHER.)

# Experimentelle Studien über den Einfluß des Salvarsans und Neosalvarsans auf den Kreislauf und die Nieren gesunder und kranker Tiere.

Von
Dr. **Alwens.**

Es mag verspätet und unnütz erscheinen über Versuche am Tier zu berichten, die mit einem Mittel angestellt sind, dessen Wert und Bedeutung als Heilmittel auf Grund seiner erfolgreichen Anwendung beim Menschen einwandfrei erwiesen sind. Äußere Gründe waren es, welche den Abschluß der Versuche, welche schon vor längerer Zeit aufgenommen worden waren, in die Länge gezogen haben. Da wir aber wissen, daß das Salvarsan vermöge seines Arsengehaltes unter gewissen Umständen eine Kreislaufswirkung haben kann, so ist es doch wohl berechtigt, in einer größeren Versuchsreihe am Tier die Wirkung zu verfolgen, zumal einschlägige Untersuchungen nur in geringer Anzahl vorliegen. Eine einfache Übertragung der im Tierversuche gewonnenen Ergebnisse auf den Menschen erscheint mir unstatthaft. Wohl aber können sich aus der Gegenüberstellung der tierexperimentellen Resultate und der klinischen Beobachtungen, bei der nötigen Kritik, brauchbare Gesichtspunkte für die Auffassung der Wirkung des Salvarsans auf den Kreislauf des Menschen ergeben.

Aus der großen Literatur, die im Laufe der verhältnismäßig kurzen Zeit über das Salvarsan zusammengekommen ist, greife ich nur einige wenige Publikationen heraus, welche für meine Versuche von Wichtigkeit sind. Zunächst erscheint es wesentlich, zu erfahren, welche Dosis das Kaninchen, welches ich ausschließlich zum Versuch verwendete, verträgt. Wie Hata (1) auf dem Kongreß für innere Medizin 1910 berichtete, wird 0,1 g des Dioxydiamidoarsenobenzols in alkalischer

Lösung intravenös pro Kilogramm Kaninchen gegeben, gut vertragen (Dosis tolerata). 0,3 g pro Kilogramm Kaninchen ist die Dosis letalis. Hoppe und Schreiber (2) geben auf demselben Kongresse 0,15 g pro Kilogramm als toxische Dosis im Tierexperiment an. Schwartz und Flemming (3) konnten 0,1 bis 0,2 g in 20 ccm sterilen Wassers alkalisiert durch 1 bis 2 ccm Natronlauge ohne Vergiftungserscheinung injizieren. Hering (4) stellte durch Registrierung des Blutdruckes beim Versuchstiere fest, daß schon weniger als 0,2 g Hyperideal in alkalischer Lösung eine Blutdrucksenkung hervorrufe. Nach Hering liegt die Dosis letalis für das Hyperideal in saurer Lösung zwischen 0,004 bis 0,005 g pro Kilogramm Kaninchen, die für die alkalische Lösung ist ca. 20 mal größer. Castelli (5) zeigte an einer größeren Reihe von intravenösen Injektionen, daß 0,3 g Neosalvarsan (entsprechend 0,2 g Salvarsan) pro Kilogramm Kaninchen als Dosis tolerata anzusprechen ist. Was die Zubereitungs- und Anwendungsweise des Neosalvarsans anlangt, so betont der Autor ausdrücklich: »Von größter Bedeutung ist der Gebrauch frisch destillierten Wassers, sowie einer solchen Technik, die eine Autoxydation zu verhindern imstande ist.« Nur unter diesen Bedingungen konnten gleichmäßige Resultate erzielt werden. Camus (6) sah nur bei großen Dosen Salvarsan eine Blutdrucksenkung. Kionka (7) infundierte Kaninchen 2%ige Salvarsanlösung intravenös. Er begann mit 1 ccm und ließ alle 5 Minuten 1 bis $1\frac{1}{2}$ ccm nachfließen. Nach $\frac{3}{4}$ Stunden war der Blutdruck von 100 bis 120 mm Anfangsdruck aut 20 mm gesunken und der Exitus trat ein. Die Gesamtmenge betrug 10 bis 14 ccm Salvarsanlösung. Die ausführlichste Arbeit über die Beeinflussung des Kreislaufes und der Atmung durch das Salvarsan verdanken wir H'oke und Riehl (8). Ich will die hauptsächlichsten Punkte der Methodik und die Resultate etwas ausführlicher mitteilen. Die Autoren verwendeten ausschließlich Kaninchen im Gewichte von 1330 bis 3020 g. Zur Infusion wurde eine $\frac{1}{2}$%ige frisch bereitete Salvarsanlösung benutzt, zur Lösung des Mittels wurde 0,9% Kochsalzlösung verwendet. Es wurde Salvarsan in saurer und in alkalischer Lösung und Hyperideal in saurer Lösung gegeben. Der Unterschied zwischen den sauren und alkalischen Lösungen bestand im wesentlichen nur darin, daß die Blutdrucksenkung bei saurer Lösung früher in Erscheinung trat und rascher ablief als bei alkalischer. Beim Salvarsan beträgt die Dosis letalis der sauren Lösung 0,101 g, die der alkalischen 0,204 g pro Kilogramm Kaninchen. Zu den Versuchen, welche die Analyse der Blutdrucksenknng bezweckten, wurde nur Salvarsan in alkalischer Lösung verwendet. Die Schlußfolgerungen,

welche die Autoren aus ihren Versuchen ziehen, sind nachstehende: »Die Wirkungsweise des Salvarsans in alkalischer Lösung auf die Kreislauforgane ist eine komplexe, die Hauptkomponenete ist wohl eine Beeinflussung der nervösen Zentralorgane. Der zweite Faktor der Salvarsanwirkung ist ein peripherer.« — »Als dritte, und wohl im Vergleich mit den oben genannten am wenigsten bedeutungsvolle Komponente ist dann die direkt herzschädigende Wirkung des Salvarsans in Betracht zu ziehen.« — »Wir kommen daher zum Schlusse, daß die Giftwirkung des Salvarsans wesentlich eine Arsenwirkung ist.« Nach Czubalski (9) kommt die Blutdruckherabsetzung, welche nach Einverleibung von mittelgroßen (0,01 bis 0,027 g pro Kilogramm) und großen (0,05 bis 0,077 g pro Kilogramm) Dosen Salvarsan beim Hunde auftritt, durch Lähmung des Vasomotorenzentrums zustande. Der Tod tritt nach einigen Stunden ein. Ricker und Knape (10) fassen die hauptsächlichsten Ergebnisse ihrer interessanten Experimente u. a. in folgenden Sätzen zusammen: »1. Dem Salvarsan und Neosalvarsan kommt bei lokaler und intravenöser Anwendung eine Wirkung auf die Gefäßnerven zu, die sich in Schwankungen der Weite der Strombahn und der Blutgeschwindigkeit, mithin auch des Blutdruckes äußert. 2. Eine stase- und hämorrhagieerzeugende Wirkung der beiden Mittel kommt regelmäßig und stark dann zur Geltung, wenn es sich um ein durch andere Reize in einen abnormen Zustand versetztes Stromgebiet handelt.« Kochmann (11) hat über Versuche berichtet, aus denen hervorgeht, daß bei Verabreichung des Salvarsans 34 mg Arsen die Dosis letalis für das Kaninchen darstellen, während bei intravenöser Verabreichung des Kalium arsenicosum der Exitus schon bei 4,56 bis 5,3 mg, also einer ungefähr $7^1/_2$ mal kleineren Dosis, eintritt. Auch Kochmann kommt auf Grund seiner Untersuchungen zu dem Ergebnis, daß die Salvarsanvergiftung als typische Arsenwirkung aufzufassen sei. Er infundierte Salvarsan in alkalischer Lösung und in einer Konzentration von 2 bis $3^1/_2$% langsam in die Vena jugularis externa des Kaninchens. Bei einer Dosis von 50 mg pro Kilogramm Kaninchen kam es zu kurzdauernder Nierenschädigung, bei 70 mg zu stärkerer Nierenläsion und Glykosurie, bei 100 mg zum Exitus. Bei der Autopsie fanden sich Veränderungen entzündlicher Art im Magen-Darmkanal und in den Nieren, Ulcera in der Magenschleimhaut mit kleinsten Blutungen. Ullmann (12) konnte bei seinen Untersuchungen über die Arsenverteilung in den inneren Organen nach Salvarsaneinverleibung feststellen, daß in den Nieren nur kleine Quantitäten Arsen nachweisbar waren, während in der Leber wägbare Mengen sich fanden. Desgleichen konstatierten Morel

geht, daß aber bei der zweiten Injektion infolge Läsion der Nierengefäßfunktion die Eliminierung des Salvarsans und der harnfähigen Substanzen notleidet und damit ein Zustand hervorgerufen wird, der der akuten tödlichen Urämie nahesteht. »Tatsächlich sind auch fast alle Todesfälle, welche in typischer Weise bei der zweiten Salvarsaninjektion eintraten, bei kombiniert behandelten Patienten eingetreten, verschwindend selten auch bei bloßer Salvarsananwendung.« In seiner letzten vor kurzem erschienenen Monographie forderte Wechselmann (29) u. a.: »sorgfältige Beachtung der Diurese bei Salvarsananwendung, ebenso genaueste chemische und mikroskopische Untersuchung des Urins. Ganz besonders gilt dies bei kombinierter Behandlung.« Bei letzterer Art der Therapie soll man das Quecksilber erst mehrere Tage nach Aussetzen des Salvarsans vorsichtig anwenden.

Ehe ich in die Besprechung meiner Versuchsanordnung und Ergebnisse eintrete, möchte ich die Fragestellung, die mich bei der Anstellung des Versuche leitete, kurz präzisieren. Die Vorstellung, daß wir eine Arsengiftwirkung bekommen, wenn wir Salvarsan in toxischer Dosis intravenös dem Körper einverleiben, legte mir folgende Fragen nahe:

1. Wie verhält sich neben dem Blutdruck die Niere des mit Salvarsan und Neosalvarsan vergifteten gesunden Tieres klinisch, anatomisch und funktionell.
2. Wie verhält sich das Salvarsantier in diesen drei genannten Beziehungen gegenüber dem Arsentier, und
3. Wie verhält sich das herz- und nierenkranke Tier unter den gleichen Versuchsbedingungen.

Die Fragestellung, welche ich meinen Experimenten zugrunde legte, war demnach eine andere als diejenige, welche in den in der Literatur bekannten Publikationen enthalten ist. Über die Arsenvergiftung bzw. Nephritis beim Tier, wie sie sich nach anatomisch-histologischen, klinischen und funktionellen Prüfungen kennzeichnet, sind wir auf Grund verschiedener experimenteller Untersuchungen genau orientiert. Böhm und seine Schüler (30 und 31) haben nachgewiesen, daß das Arsen zu Schädigungen des Zirkulationsapparates führt. Schmiedeberg (32) verlieh der Ansicht Ausdruck, »daß der Arsenik in eigenartiger Weise die Wandungen der Kapillaren vergiftet und daß von dieser Wirkung, die zunächst in einer Erweiterung der arteriellen Kapillaren und in der tiefgreifenden Störung des Stoffaustausches zwischen ihnen und den Geweben besteht, alle weiteren Folgen der Arsenikvergiftung abhängig sind.«

Mouriquand et Policard (13), daß das Salvarsan in erster Linie hepatotrop und nur in geringem Maße nephrotrop sei, im Gegensatz zum Sublimat, bei dem das Umgekehrte der Fall sei. Saccone (14) berichtet, daß auch verhältnismäßig kleine Dosen von Salvarsan beim Hunde (0,1 g auf 6 kg) schwere Vergiftung hervorrufen können, welche neben Darmveränderungen mit parenchymatöser hämorrhagischer Nephritis einhergehen sollen. Andreew (15) kommt auf Grund seiner Experimente zu dem Schlusse, »daß 606 bei Mäusen keine wesentlichen pathologischen Veränderungen an den Nieren hervorruft, die deren Funktion beeinflussen könnten.« Schlasberg (16) hat Kaninchen mit intravenösen Salvarsaninjektionen behandelt und danach den Urinbefund und das anatomische Bild der Nieren untersucht. 0,02 g Salvarsan pro Kilogramm verursacht weder klinisch noch anatomisch Veränderungen an den Nieren. Bei der doppelten Dosis folgt nach einem bis mehreren Tagen Zylindrurie und Albuminurie; wird 0,07 bis 0,08 g pro Kilogramm einverleibt, so stellt sich alsbald Albuminurie und Zylindrurie ein. Auf dem Höhepunkt der klinisch in Erscheinung tretenden Nephritis zeigen die Nieren anatomisch starke Degenerationserscheinungen. Doch glaubt Schlasberg aus seinen Untersuchungen den Schluß ziehen zu dürfen, daß diese Degeneration einen ziemlich benignen Charakter trage. Dies die wichtigsten Ergebnisse der experimentellen Forschung, welche kein vollkommen übereinstimmendes Resultat gezeitigt haben.

Beim Menschen sind hin und wieder, im Verhältnis zu der umfangreichen Anwendungsweise recht selten, unliebsame Zustände nach Salvarsaninjektionen zur Beobachtung gekommen, die zweifellos zum Teil als Folge einer schädigenden Wirkung auf den Kreislauf und die Nieren zu deuten sind. Nicht umsonst hat Ehrlich (17) verlangt: »Von der Behandlung auszuschließen sind Leute, die ein erregbares Herz-Nervensystem oder gar einen Klappenfehler aufweisen, ferner Leute mit Gefäßdegenerationen, Aneurysmen, vorhergehenden Hirnblutungen sowie alte Leute.« Den Weg, die Nebenwirkungen des Salvarsans nach Möglichkeit zu vermeiden, hat Ehrlich (18) eingehend erörtert, indem er vor allem auf den Einfluß des Wasserfehlers hingewiesen hat. Es erscheint wertlos, die Kasuistik der Salvarsanunfälle hier ausführlich wiederzugeben. Ich erwähne nur, daß Nephritiden von Géronne, Weiler, Jadassohn, Werther, Sellei, Mohr (19) und Justi (20) nach Salvarsaninjektionen beobachtet wurden. Busse und Merian (21) fanden am 10. Tage nach der ersten Injektion von 0,6 g Neosalvarsan neben anderen Symptomen, im Urin sehr große Mengen

Eiweiß. Die Autopsie ergab in den Nieren Degeneration des Parenchyms mit Wucherung und Desquamation des Epithels der Glomeruli. Wahle (22) sah nach intravenöser Infusion von 0,9 g Neosalvarsan zweimal schwerste hämorrhagische Nephritis auftreten, die nach einiger Zeit in Heilung überging. Im Gegensatz hierzu haben verschiedene Autoren, wie Treupel und Levi, Scholtz, Spiethoff, Heuck und Jaffé, Reiß und Krzystalowicz (19) Albuminurien und Nephritiden nach der Salvarsaninfusion in Heilung übergehen sehen. Es darf bei der Beurteilung des Zustandekommens der oben erwähnten Nephritiden nicht außer acht gelassen werden, die Art der Einverleibung des Mittels, ob intravenös oder intramuskulär. In letzterem Falle können Zersetzungen des Salvarsans im Depot eine wesentliche Rolle spielen, wie aus den Ausführungen von Géronne (23), Ehrlich (24) und Martius (25) zu entnehmen ist. Bei der intravenösen Infusion wird man allerdings die Nephritis als eine reine Arsenschädigung aufzufassen habe. Als klinische Beobachtung sei noch die Publikation Sieskinds (26) angeführt. Nach intravenöser Salvarsaninfusion konnte Sieskind Blutdrucksenkung biz zu 60 cm $H_2O$ und bis zu einer Dauer von 3 Tagen beobachten, eine Feststellung, die er als Wirkung des Arsens auf die Gefäßwandmuskulatur (Lähmung der kontraktilen Elemente der Mesenterialgefäße) im Sinne von Meyer und Gottlieb deutete. Schlasberg (16) fand in der oben zitierten Arbeit, daß Patienten, welche vor der Salvarsaninjektion eiweißfreien Urin aufwiesen, in der Regel nach derselben auch albumenfrei waren. Der Autor untersuchte ca. 80 Fälle außerdem auf Zylindrurie. Nur bei 4 von 80 Fällen gelang es mit keiner Methode Zylinder nachzuweisen, während alle anderen vorübergehend hyaline und nur vereinzelt spärlich granulierte Zylinder im Urin aufwiesen. Die einschlägige Literatur ist, soweit ich sie nicht erwähnt habe, in der Schlasberg'schen Arbeit enthalten. Wechselmann (27) steht auf dem Standpunkte, daß das Salvarsan zwar in seiner Eigenschaft als nierenschädigende Substanz hinter dem Quecksilber zurücksteht, aber doch nicht als ganz indifferent für die Niere bezeichnet werden darf. Er weist mit Recht auf die grundlegenden Unterschiede hin, welche nach den Untersuchungen Schlayers (28) in dem funktionellen Verhalten der Niere bei Arsen- und Quecksilbervergiftung bestehen. Wechselmann hält die moderne kombinierte Behandlungsmethode für gefährlicher als die Applikation eines und desselben Mittels allein. Er glaubt, daß, wenn die Niere durch eine Hg-Kur geschädigt wird, es wohl vorkommen kann, daß die Salvarsanausscheidung nach der ersten Injektion noch ungestört vonstatten

Magnus (33), der durch intravenöse Kochsalzinfusion im Anschluß an Arseneinspritzungen Ödem hervorrufen konnte, schließt sich der Ansicht der beiden Autoren an und bezeichnet das Arsen als ein typisches Kapillargift. Schlayer und Hedinger (34) haben in ihrer Arbeit »experimentelle Studien über toxische Nephritis« neue Gesichtspunkte für die Beurteilung der beim Versuchstier auf experimentellem Wege erzeugten Nierenerkrankungen gegeben. Zum Verständnis meiner Versuche muß ich auf die Ergebnisse der beiden Autoren mit einigen Worten eingehen, da ich mich ihrem Gedankengang und ihrer Versuchstechnick bei der Lösung der mir gestellten Fragen angeschlossen habe. Schlayer und Hedinger untersuchten bei ihren nierenkranken Tieren neben dem klinischen Urinbefund und dem histologischen Bild an den Nieren, »die Nierengefäße und ihre Reaktionen, den Blutdruck und die Diurese«. Durch diese Versuchsanordnung wollten sie in die Funktion erkrankter Nieren einen Einblick gewinnen. Auf Grund bereits bekannter und eigener Untersuchungen an Tieren mit normalen Nieren fanden sie in gewissen experimentellen Eingriffen physiologische Reize, welche die Nierengefäße, den Blutdruck und die Diurese stets in demselben Sinne beeinflußten und demnach als Maßstab für die normale Funktion gelten konnten. Die Funktionsprüfung der Nierengefäße erstreckte sich einmal auf ihre Fähigkeit sich zu dilatieren. Durch intravenöse Einspritzung von 5%iger Kochsalzlösung oder 5% Coffeinlösung wurde der gefäßerweiternde Reiz erzielt. Gleichzeitig konnte mit diesem Verfahren die Harnsekretion kontrolliert werden. Es trat nach der Injektion starke Diurese ein. Zum zweiten mußte die Kontraktionsfähigkeit der Nierengefäße einer Prüfung unterzogen werden. Hier standen zwei Möglichkeiten zur Verfügung. Als zentraler Reiz diente der sensible Reflex (Einblasen von Tabakrauch in die Nase oder kurzdauernde Erstickung). Die peripher angreifende Substanz fand sich im Adrenalin, welches in kleinsten Dosen injiziert wurde. Entsprechend der Einwirkung auf das Vasomotorenzentrum bzw. die peripheren Gefäße trat eine der Kontraktion der Nierengefäße parallelgehende kurzdauernde Blutdrucksteigerung ein. Durch Registrierung des Blutdruckes, des Nierenvolumens mittels des Onkometers und der Urintropfenzahl in der Zeiteinheit konnte der Einfluß der gesamten physiologischen Reize graphisch aufgezeichnet werden. Waren beim Normaltier stets dieselben Reaktionen zu beobachten, so zeigte das nierenkranke Tier typische Abweichungen hiervon.

Ich zitiere wörtlich die Zusammenfassung von Schlayer und Hedinger am Schlusse ihrer Arbeit, aus welcher klar die Ergebnisse

über die Beurteilung der Funktion kranker Nieren hervorgehen: »Es existieren zwei in ihrem funktionellen Verhalten getrennte Arten von akuter toxischer Nephritis, eine tubuläre und eine vaskuläre. Die vaskuläre setzt an den Gefäßen ein und führt rapide zu ihrer Insuffizienz mit Vernichtung der Wasserausscheidung bei auffallend geringem anatomischen Befund. Die tubuläre setzt an den Tubulusepithelien ein, zeigt lange Zeit unveränderte oder sogar vermehrte Gefäßtätigkeit und Wasserausscheidung bei schwerer anatomischer Destruktion. Erst sekundär findet sich eine Schädigung der Gefäße, die jedoch den Grad der vaskulären nicht erreicht. Zu dieser Art gehört die Nephritis nach Chrom und Sublimat und zu der vaskulären die nach Chantharidin und Arsen. — Das anatomische Bild der experimentellen toxischen Nephritis erlaubt keinen sicheren Rückschluß auf die Funktion. Entscheidend ist vielmehr die Funktionsprüfung für die Frage, welche Art von Nephritis vorliegt.« Schlayer und seine Mitarbeiter (35) haben in späteren Arbeiten die Funktionsprüfung der Niere am Tier und am Menschen weiter ausgebaut. Ich greife aus der Fülle der Ergebnisse nur die Untersuchungen über das Ausscheidungsvermögen kranker Nieren gegenüber körperfremden Substanzen heraus. Es zeigte sich, daß Milchzucker, intravenös verabreicht, immer dann verzögert ausgeschieden wurde, wenn das Nierengefäßsystem vorwiegend alteriert war (experimentelle vaksuläre Nephritis), während Jodkali bei Läsion der Tubuli eine verlangsamte Ausscheidung ergab.

## Methodik.

Als Versuchstiere dienten in allen Fällen Kaninchen von durchschnittlich 2,5 kg Gewicht, welche unter denselben Bedingungen lebten und mit Rüben und Hafer gefüttert wurden.

### a) Langdauernde Salvarsanversuche.

Nierengesunden Kaninchen wurde Salvarsan in verschiedener Dosierung und Konzentration in die aseptisch freigelegte Vena jugularis externa infundierit, die Wunde geschlossen und ein aseptischer Verband angelegt. Dann wurden Temperatur, Allgemeinbefinden, Urinmenge und chemicher und mikroskopischer Urinbefund kontrolliert. Nach Verlauf einiger Stunden bis Wochen wurden die Tiere je nach Belieben verblutet und die Nieren eingehender mikroskopischer Untersuchung unterzogen. Bei den Versuchen, welche aus der Zeit stammen, da der Einfluß des Wasserfehlers auf die Salvarsanlösung noch nicht bekannt war, wurde nicht in der peinlichen Weise mit der Zubereitung der Lösung verfahren, wie bei den späteren Experimenten. Dadurch bot sich zugleich die Gelegenheit, den eventuellen Einfluß des Wasserfehlers zu studieren. Die Funktionsprüfung der Niere wurde in einigen Versuchen gegen ihr Vermögen, Milchzucker und Jodkali auszuscheiden, vorgenommen. In

einem Versuche kontrolierte ich am 7. Tage nach der Salvarsaninfusion Blutdruck, Nierenvolumen und Diurese nach der im folgenden zu beschreibenden Methode.

b) Kurzdauernde Salvarsanversuche.

Zur Narkose wurde Urethan in 25%iger Lösung subkutan 1,25 g pro Kilogramm Kaninchen verwendet. Die Tiere wurden nach eingetretener Narkose in Rückenlage auf das Experimentierbrett aufgespannt. Der Blutdruck wurde in der linken Arteria carotis mittels Quecksilbermanometer am Kymographion geschrieben. Bei meinen Versuchstieren betrug die Höhe des normalen Blutdruckes durchschnittlich 80 mm Quecksilber. In die rechte Vena jugularis externa wurde eine Kanüle eingebunden, durch welche die intravenöse Injektion erfolgen konnte. Die Volumenschwankungen der linken Niere wurden mittels eines an dieselbe angelegten Cohnheim-Roy'schen Onkometers und Übertragung durch den Schlayerschen Rekorder auf dem Kymographion verzeichnet. Die Distanzen vom Punkte der Anfangsstellung des Schreibers zum höchsten Punkte des Anstiegs bzw. zum tiefsten Punkte des Abfalles des Nierenvolumens wurden nach Beendigung des Versuches in Millimeter ausgemessen und in die Versuchstabelle eingetragen. Diese Werte sind untereinander vergleichbar, da die Länge des Hebels, der das Nierenvolumen registrierte und der Stand seiner Achse zur Kurve immer dieselben waren. Zur Zählung der Urintropfenzahl wurde in die Blase eine Pfaff-Naunynsche Blasenkanüle eingebunden. Die auf den elektrischen Löwischen Tropfenzähler auffallenden Tropfen konnten so auf die Kymographionkurve aufgezeichnet werden. In einem Versuche wurde das Volumen des Darmes ähnlich dem der Niere mit einem besonderen, von Universitätsmechaniker Albrecht in Tübingen konstruierten Onkometer registriert. Nach Erledigung dieser operativen Eingriffe wurde der Bauch sorgfältig geschlossen, und das Tier mit einer dicken Schicht angewärmter Verbandwatte bedeckt. Am Schlusse der Versuches, der ca. 2 bis 3 Stunden währte, wurde die Arteria carotis durchschnitten und das Tier verblutet. Auf diese Weise konnte das Vermögen der Niere, sich zu kontrahieren, am Schlusse des Versuches noch einmal geprüft werden. Die Niere wurde freigelegt, und nachdem die Lage des Onkometers kontrolliert war, herausgenommen, in Müller-Formol eingelegt und der histologischen Untersuchung (Gefrierschnitte und Paraffin-Einbettung) unterzogen. Der Urin wurde vor dem Versuch auf Eiweiß, Zucker und seine mikroskopischen Bestandteile geprüft, und nur bei normalem Befund das Tier dem Versuch unterworfen. Während und am Ende des Versuches wurden einzelne Urinportionen zur Untersuchung gesammelt. Von physiologischen Reizen wurden angewendet: Einblasen von Tabakrauch in die Nase, Adrenalin (1 Tropfen der 1‰ Lösung in 0,5 ccm physiologischer Kochsalzlösung), 5% Kochsalzlösung (5 ccm pro Kilogramm) und ev. 5% Koffeinlösung (2 ccm pro $1^1/_2$ kg). Die Applikation erfolgte intravenös, langsam und gleichmäßig. Waren die physiologischen Reize von normalen Reaktionen gefolgt, so wurde zur Salvarsaninjektion geschritten. Das Salvarsan kam in schwachalkalischer Lösung, nach der Vorschrift Ehrlichs, frisch zubereitet steril zur Anwendung und wurde langsam intravenös injiziert. Ich infundierte nicht in einer bestimmten, gleichbleibenden prozentualen Konzentration, da mich die Dosis tolerata und letalis pro Kilogramm Tier in ein und derselben

Konzentration weniger interessierten, sondern in verschiedenen Verdünnungen und in wechselnder Schnelligkeit. Nach der Salvarsaninfusion wurde längere Zeit gewartet und dann die Funktionsprüfung, durch Wiederholung der physiologischen Reize, von neuem vorgenommen.

c) Langdauernde Neosalvarsanversuche.

(Dieselbe Versuchsanordnung wie in a.)

d) Kurzdauernde Neosalvarsanversuche.

(Dieselbe Versuchsanordnung wie in b.)

e) Salvarsan- und nierenkranke Tiere.

Die Versuchstiere wurden durch subkutane oder intravenöse Injektion von Sublimat, Kalium chromicum, Cantharidin und Acidum arsenicosum einige Zeit vor Beginn des Versuches nierenkrank gemacht und dann der unter b beschriebenen Versuchsanordnung unterworfen.

f) Salvarsan- und herzkranke Tiere.

Nach dem Vorgang von Stadler (36) und Hasenfeld und Romberg (37) wurde durch operativen Eingriff experimentell Insuffizienz der Tricuspidal- und Aortenklappen erzeugt. Nach mehreren Wochen bzw. Monaten wurde an diesen Tieren die unter b) beschriebene Versuchsanordnung durchgeführt.

Um die Gewißheit zu haben, daß meine Versuchsanordnung keine Schädigung der inneren Organe bedinge, mußten einige Vorversuche ausgeführt werden. Es ergab sich, daß an den Nieren eines klinisch nierengesunden Kaninchens, welche nach der Verblutung herausgenommen und dem oben beschriebenen Verfahren unterworfen wurden, histologisch keinerlei Veränderungen nachzuweisen waren. Ebenso konnte festgestellt werden, daß die Nieren von gesunden Kaninchen, an denen nach der oben angegebenen Versuchsanordnung experimentiert worden war, anatomisch intakt waren. Die Urethannarkose, der operative Eingriff, die Infusion von Kochsalzlösung, Adrenalin und Koffein zu wiederholten Malen, die Ausdehnung des Versuches über 2 bis 3 Stunden, hatten keinerlei Einfluß. Auch konnte bei dieser Gelegenheit festgestellt werden, daß die Nieren und der Blutdruck auf wiederholte Reize immer wieder in derselben Weise ansprachen, nach Abklingen des Reizes zur Norm zurückkehrten, und der Urin frei von pathologischen Bestandteilen blieb. Da nur die linke Niere im Onkometer lag, war ich auch in den Stand gesetzt, zur Kontrolle den anatomischen Befund der rechten Niere, an welcher keinerlei Manipulationen vorgenommen waren, heranzuziehen. Für die Durchsicht der großen Anzahl mikroskopischer Präparate bin ich den Herren Dr. Meyer und Dr. Reinhard, Prosektoren am Dr. Senckenbergschen anatomischen Institut, zu größtem Danke verpflichtet. Vor allem hat Herr Dr. Reinhard mich durch seinen Rat in weitgehendstem Maße unterstützt.

Ich gebe an erster Stelle eine ausführliche Zusammenfassung meiner Versuchsergebnisse und füge anhangsweise die Versuchsprotokolle bei.

## Zusammenfassung.

### a) Langdauernde Salvarsanversuche.

Nach intravenöser Einverleibung von Salvarsan tritt eine leichte Nephritis auf, welche sich dokumentiert im Auftreten von verminderter Urinmenge, von geringen Mengen Eiweiß, hyalinen und spärlichen granulierten Zylindern in wechselnder Anzahl, Epithelien und vereinzelten roten und weißen Blutkörperchen. Der früheste Zeitpunkt, zu dem diese Form der Nephritis festgestellt wurde, war drei Stunden nach der Infusion. Die niederste Dosis pro Kilogramm Tier betrug in diesen Versuchen 0,05 g, die höchste 0,1 g Salvarsan. Im Verlaufe von 14 bis 16 Tagen klingt die Nephritis wieder ab, die Tiere bleiben gesund am Leben (ausgenommen Tier 14).

Die Toxizität des Salvarsans steigt nicht allein mit der Erhöhung der Dosis pro Kilogramm Tier, sondern weit mehr mit der Verstärkung der Konzentration der infundierten Salvarsanlösung. Der eine Exitus, welcher bei vorhandener Nephritis und Temperaturerhöhung, unter Konvulsionen, 2 Tage nach der Infulsion eintrat, ist der verhältnismäßig hohen Konzentration zuzuschreiben. Es ist zuzugeben, daß hierbei der Wasserfehler auch von Bedeutung war. Die Temperatursteigerung scheint daraufhin zu weisen. Der Wasserfehler hat aber keinen Einfluß auf das Auftreten und den Ablauf der Nephritis, welche als eine toxische Arsenwirkung angesprochen werden muß. Wohl aber ließen sich Unterschiede in der Körpertemperatur der Tiere feststellen. Bei peinlichster Vermeidung des Wasserfehlers wurde Temperaturerhöhung vermißt, während sie sonst hin und wieder zu beobachten war.

Der anatomische Befund an den Nieren ist wechselnd je nach dem Stadium, in dem sich die Nephritis zur Zeit der histologischen Untersuchung der Nieren befindet. Im großen und ganzen ist das mikroskopische Bild der pathologischen Veränderung nie sehr hochgradig. Mehr oder weniger deutliche trübe Schwellung der Epithelien der Hauptstücke der gewundenen Kanälchen, besonders in dem dem Lumen zugekehrten Zellabschnitte. Hier und da wenig ausgesprochene Kernnekrose. In den Henleschen Schleifen und Sammelröhren finden sich feinkörnige und geronnene zylindrische Massen, vermischt mit einzelnen desquamierten Epithelien und ähnlichen kleinen runden Kernen. Die Glomeruli sind blutreich, füllen den Kapselraum meist aus, in einzelnen Kapselräumen etwas geronnene Flüssigkeit. Die Kerne der Glomerulusepithelien erscheinen ganz

vereinzelt etwas groß. Dies der Befund auf der Höhe der Nephritis. Die klinisch abgelaufenen Fälle lassen nur noch geringe trübe Schwellung der Epithelien und hyaline zylinderartige Massen im Lumen einzelner Kanälchen und Blutreichtum der Glomeruli erkennen.

Die Funktion der kranken Niere wurde nach ihrem Ausscheidungsvermögen gegen Jodkali und Milchzucker geprüft. Auf der Höhe der Erkrankung findet sich eine beträchtliche Verzögerung der Ausscheidung für Milchzucker (bis zu 15 Stunden), bei klinisch abgelaufener Nephritis ein fast normales Verhalten. Die Jodkaliausscheidung ist nicht gestört. Die funktionelle Prüfung auf physiologische Reize im Kymographionversuch am 7. Tage nach der Salvarsaninfusion ergibt: Auffallend niederer Blutdruck (infolge Schädigung des Vasomotorenzentrums oder der peripheren Kapillaren), Verminderung der Kontraktionsfähigkeit und fast vollkommene Aufhebung der Dilatation der Niere bei sehr schlechtem Ansprechen der Diurese.

Auf Grund dieser Tatsachen ist die Salvarsannephritis in die Gruppe der vaskulären Nephritiden einzureihen, zu denen nach Schlayer die Arsen- und Cantharidinnephritis gehören.

### b) Kurzdauernde Salvarsanversuche.

Die Wirkung des Salvarsans auf die Nierengefäße gleicht derjenigen des Arsens. Mit zunehmender Dosis pro Kilogramm oder Verstärkung der Konzentration der Salvarsanlösung stellen sich sehr bald nach der intravenösen Infusion schwere Störungen der Funktion ein; Herabsetzung der Kontraktionsfähigkeit und Verminderung der Dilatation bei fast völligem Erlöschen der Diurese. Die niederste Dosis pro Kilogramm betrug bei diesen Versuchen 0,05 g, die höchste 0,19 g Salvarsan. Der Blutdruck sinkt während oder nach der Salvarsaninfusion, wenn höhere Dosen gegeben waren, auffallend rasch und tief. Dabei kontrahiert sich die Niere. Adrenalin vermag den durch Salvarsan herabgesetzten Blutdruck zu steigern. Im Urin finden sich wenig Eiweiß, mikroskopisch hyaline Zylinder und ganz vereinzelt rote Blutkörperchen. Die mikroskopische Untersuchung der Nieren ergibt zusammenfassend: Die Epithelien der Hauptstücke der gewundenen Kanälchen zeigen stellenweise geringe Schwellung des Zellprotoplasmas. Im Lumen einzelner Kanälchen (Henlesche Schleifen und Sammelröhren) finden sich wenig geronnene Eiweißmassen. Die Glomeruli sind mäßig blutreich, füllen stellenweise die Kapsel ganz aus und zeigen keine Kernschwellung. In Versuch 28 bei dem mit Acidum arsenicosum vergifteten Tier wurde

ein ganz ähnlicher Befund erhoben, der sich anatomisch auch durch seine Geringfügigkeit kennzeichnet.

Es besteht hiernach in jeder Beziehung eine weitgehende Analogie mit dem Einfluß des Arsens auf die Niere, welchen Schlayer und Hedinger beschrieben haben. Die geringere Giftigkeit des Salvarsans im Vergleich zum Acidum arsenicosum erhellt aus einer Gegenüberstellung des Asgehaltes der beiden Substanzen, berechnet auf 1 kg Tier. In Versuch 4 wurden injiziert 114 mg Salvarsan pro Kilogramm = 37,6 mg As. In Versuch 28 wurden injiziert 8 mg Acidum arsenicosum = 6,08 mg As. Diese Zahlen stimmen mit den Untersuchungen Kochmanns (11), welche eingangs erwähnt sind, ganz gut überein. Um annähernd dieselbe Blutdrucksenkung und Nierenfunktionsstörung zu erzielen, kann der Asgehalt im Salvarsan denjenigen im Acidum arsenicosum um ca. das Sechsfache übersteigen.

Die Schnelligkeit der Infusion ist von Einfluß auf Blutdruck und Nierenvolumen. Während bei gleichmäßig langsamer Infusion der Blutdruck ziemlich unverändert bleibt und die Niere ihren Normalstand oder die Neigung, sich etwas zu kontrahieren zeigt, treten bei schneller Infusion Blutdruckschwankungen (Anstieg) und Nierenvolumendilatation in Erscheinung. Am deutlichsten werden diese Erscheinungen bei Verwendung starker Verdünnungen. Es spielt hier offenbar die Menge der Verdünnungsflüssigkeit (0,5 %ige Kochsalzlösung) eine bedeutsame Rolle. Tiere, deren Blutdruck aus irgendeinem Grunde herabgesetzt ist, vertragen Salvarsan, auch in kleinen Dosen, sehr schlecht. Es tritt nach ganz kurzer Zeit eine schnell ablaufende, sehr ausgesprochene Blutdruckerniedrigung ein, welche auch durch intensiv wirkende Kreislaufmittel, mögen sie an den peripheren Gefäßen oder am Herzen selbst angreifen, nicht mehr beeinflußt werden kann.

Man kann sich wohl vorstellen, daß die ziemlich rasch einsetzende Blutdrucksenkung und die schwere Läsion der Nierenfunktion nach toxischen Salvarsandosen, schnell auftretende bedrohliche Kreislaufstörungen bedingen können, ohne daß die anatomische Untersuchung deutliche Veränderungen an den inneren Organen zutage fördert.

### c) Langdauernde Neosalvarsanversuche.

Nach Neosalvarsaninfusion läßt sich im Gegensatz zum Salvarsan klinisch eine Nephritis nicht nachweisen, auch wenn das Neosalvarsan in einer Dosierung (0,19 g Neosalvarsan = 0,125 g Salvarsan pro Kilogramm) und Konzentration (0,75 %) gegeben wird, die

die krankmachende Salvarsandosis beträchtlich überschreiten. Wohl aber finden sich anatomisch geringfügige Veränderungen, welche denjenigen nach Salvarsaninjektion gleichen: Vereinzelt leichte trübe Schwellung der Epithelien der gewundenen Kanälchen; die Auflockerung der Zellen nimmt besonders den nach dem Lumen zugekehrten Abschnitt ein. Das Lumen einzelner Kanälchen enthält feinkörnige, zum Teil auch fädige Massen. Die Glomeruli sind mäßig blutreich.

### d) Kurzdauernde Neosalvarsanversuche.

Der Einfluß des Neosalvarsans auf Blutdruck und Niere stellt im ganzen betrachtet eine Abschwächung der Salvarsanwirkung dar. Wohl kommt es auch nach der Neosalvarsaninfusion zu einer Blutdruckerniedrigung. Sie tritt aber zeitlich später ein und ist weniger intensiv. Auch bedarf es wesentlich größerer Dosen (0,14 bis 0,3 g Neosalvarsan pro Kilogramm), um sie hervorzurufen. Kleine Dosen (0,09 g Neosalvarsan pro Kilogramm) lassen den Blutdruck vollkommen unbeeinflußt. Nicht zu hochgradige Blutdrucksenkungen, welche nach Neosalvarsan auftreten, können durch Adrenalindauerinfusion (38) binnen kurzer Frist beseitigt werden. Ja es gelingt sogar den Blutdruck über geraume Zeit ($1^1/_2$ Stunden) um die Hälfte seines ursprünglichen Wertes zu steigern. Tiere, deren Blutdruck aus irgendeinem Grunde erniedrigt ist, vertragen Neosalvarsan viel besser als Salvarsan. Die Blutdruckherabsetzung entspricht in ihrer Intensisät derjenigen bei Tieren, welche einen normalen Blutdruck aufweisen.

Das funktionelle Verhalten der Nieren wird erst durch große Neosalvarsandosen geschädigt, in demselbem Sinne wie durch Salvarsan, nur weit geringer. Im Urin finden sich sehr wenig Eiweiß, mikroskopisch keine Zylinder, nur Epithelien und vereinzelt rote Blutkörperchen. Der mikroskopische Befund an den Nieren ergibt zusammenfassend: Die Epithelien der Hauptstücke der gewundenen Kanälchen zeigen stellenweise geringe trübe Schwellung und schaumige Beschaffenheit des Protoplasmas, vor allem in den nach dem Lumen zugelegenen Abschnitten. In einzelnen Henleschen Schleifen und Sammelröhren finden sich geronnene Massen in geringer Menge. Die Glomeruli sind blutreich, füllen den Kapselraum stellenweise aus und zeigen keine Kernschwellung. In wenigen Kapselräumen finden sich freiliegend ganz vereinzelte rote Blutkörperchen. Die Ähnlichkeit des mikroskopischen Bildes der Niere nach Salvarsan- und Neosalvarsaninfusion ist ohne weiteres einleuchtend. Immerhin fällt

auf, daß die Neosalvarsanniere sich durch einen stärkeren Blutgehalt kennzeichnet; dementsprechend findet man auch bei der mikroskopischen Untersuchung des Urins regelmäßiger rote Blutkörperchen als nach der Salvarsaninfusion, während Zylinder im Urin des Neosalvarsantieres nie gefunden wurden. Worin diese Differenzen zu suchen sind, geht aus meinen Experimenten nicht hervor.

### e) Salvarsan- und nierenkranke Tiere.

Es wurde nur mit kleinsten Salvarsandosen (0,04 bis 0,06 g Salvarsan pro Kilogramm) in stärkster Verdünnung gearbeitet, Dosen, welche beim Normaltier (Versuch 18) eben eine Andeutung von Läsion der Nierenfunktion hervorrufen.

Die vaskuläre Nephritis, welche experimentell durch Cantharidin erzeugt wurde, zeigt eine enorme Empfindlichkeit gegen kleinste Salvarsandosen. Die Läsion der Nierenfunktion, welche schon durch das Cantharidin in dem von Schlayer und Hedinger beschriebenen Sinne geschädigt war, wird durch das Salvarsan komplett. Die Blutdruckerniedrigung ist sehr beträchtlich, dabei dilatiert sich die Niere. Im Urin finden sich Eiweiß, mikroskopisch massenhaft rote Blutkörperchen und granulierte Zylinder. Der anatomische Befund ist mit der schweren Läsion der Nierengefäßfunktion nicht in Einklang zu bringen. Alle diese Erscheinungen sind um so ausgesprochener, je deutlicher die vaskuläre Nephritis zur Zeit der Salvarsaninfusion ausgebildet war. Dieses Ergebnis war im voraus zu erwarten, da, wie schon eingangs gesagt, beide Gifte, Cantharidin und Salvarsan, an den Nierengefäßen angreifen.

Die tubuläre Nephritis, durch Kalium chromicum und Sublimat hervorgerufen, verhält sich prinzipiell anders gegen Salvarsan, als die vaskuläre. Obwohl bei diesen Tieren im Urin große Eiweißmengen, massenhaft Zylinder aller Art und schwere anatomische Nierenveränderungen, welche in erster Linie die Tubuli befallen, nachweisbar sind, kommt es nach der Salvarsaninfusion nicht zu der Läsion der Nierenfunktion, wie sie bei der vaskulären Nephritis beschrieben wurde. Erst wenn die Konzentration der Salvarsanlösung erhöht wird, tritt der schädigende Einfluß auf diese Form der Nephritis in Erscheinung. Diese Gruppe von Experimenten dient der Schlayerschen Auffassung, wonach funktionell zweierlei Formen von Nephritis zu unterscheiden sind, zur Stütze.

### f) Salvarsan- und herzkranke Tiere.

Auch in diesen Versuchen wurde ausschließlich mit kleinen Salvarsandosen (0,06 bis 0,085 g Salvarsan pro Kilogramm) experimentiert.

Es scheint, als bestünde ein grundlegender Unterschied zwischen den Fehlern des linken und rechten Herzens, was ihre Empfindlichkeit gegen Salvarsan anbelangt. Auf die Nierenfunktion ist in diesen Versuchen kein besonderer Einfluß zu erwarten, da nur kleine Salvarsandosen in sehr starker Verdünnung zur Anwendung kamen.

Die Blutdruckerniedrigung tritt bei der Tricuspidalinsuffizienz sehr ausgiebig in Erscheinung, bei der Aorteninsuffizienz ist sie kaum nachweisbar. Im ersten Falle kann Adrenalin den Blutdruck nicht mehr beeinflussen, im zweiten Falle sind Adrenalin und Strophanthin imstande, ihre volle Wirkung zu entfalten. In welchen Umständen ist das Wesen dieser Differenz zu suchen? Bei der Tricuspidalinsuffizienz kommt es bald nach der Erzeugung des Klappenfehlers zur venösen Stauung in den Bauchorganen, welche sich in ihrer Intensität nach dem Grade der Insuffizienz richtet. Nach den grundlegenden Untersuchungen Stadlers (36) ist anzunehmen, daß die infolge der Stauung eintretenden Veränderungen, vor allem eines so lebenswichtigen Organes wie der Leber, von Bedeutung für den Fortbestand des Lebens sind. Die Untersuchungen von Ricker und Knape (10) haben u. a. gezeigt: »Eine stase- und hämorrhagieerzeugende Wirkung der beiden Mittel (des Salvarsans und Neosalvarsans) kommen regelmäßig und stark dann zur Geltung, wenn es sich um ein durch andere Reize in einen abnormen Zustand versetztes Stromgebiet handelt.« Die Hepatotropie des Salvarsans ist eingangs erwähnt worden und stützt sich auf die Untersuchungen von Ullmann (12) und von Morel, Mouriquand et Policard (13).

Hält man sich diese experimentellen Resultate vor Augen, so fällt es nicht schwer, die auffallend ungünstige Wirkung des Salvarsans auf den Kreislauf des Tricuspidalinsuffizienztieres zu verstehen.

Bei der Aorteninsuffizienz, vor allem bei der kompensierten, liegen die Verhältnisse, wie aus den Untersuchungen Hasenfelds und Rombergs (37) zu entnehmen ist, wesentlich anders. Bei unserem Tier fand sich nur eine Dilatation und Hypertrophie des linken Ventrikels, ein Zeichen dafür, daß der Defekt in der Aortenklappe nicht so hochgradig war, um zu sekundären Störungen im kleinen Kreislauf zu führen. Die geringe Rundzelleninfiltration im Myokard des linken Ventrikels scheint nicht von Einfluß auf die Herzkraft gewesen zu sein, da irgendwelche derartige Erscheinungen im Leben nicht bestanden hatten. Die kompensierte Aorteninsuffizienz, deren hypertrophischer Herzmuskel nach den Schlußfolgerungen Hasenfelds

und Rombergs dieselbe Reservekraft wie der normale Herzmuskel besitzt, scheint demnach dem gesunden Herzen in Beziehung auf die Salvarsanempfindlichkeit wesentlich näher zu stehen, als dies bei der Tricuspidalinsuffizenz der Fall ist. Die Anwendung kleiner Salvarsandosen bei der Aortitis syphilitica, welche ohne schwerere Herzstörungen einhergeht, hat gezeigt, daß die Patienten zumeist diese Art der Behandlung gut vertragen. Man wird in dieser Beobachtung am Menschen eine Übereinstimmung mit meinen Tierexperimenten sehen und die Erklärungsversuche für dieses Verhalten auch auf die menschliche Pathologie übertragen dürfen.

## Versuchsprotokolle.

### a) Langdauernde Salvarsanversuche.

Im ganzen verfüge ich über sieben derartige Versuche; bei dreien von diesen sieben wurde peinlichste Asepsis gewahrt und der Wasserfehler durch Anwendung frisch destillierten und sterilisierten Wassers vermieden. Es sei im voraus hervorgehoben, daß die Versuche, in welchen besonders auf die Ausschaltung des Wasserfehlers geachtet wurde, kein anderes Ergebnis hatten als die übrigen. Es ist deshalb erlaubt, die sieben Versuche gemeinsam zu besprechen. Beifolgende Tabelle enthält in gedrängter Übersicht die Untersuchungsbefunde, einige Versuche lasse ich ihrer bemerkenswerten Ergebnisse halber in extenso folgen. (Tabelle S. 194).

### Versuche in extenso.

#### Versuch 26.

Gesundes Kaninchen, Gewicht 3 kg, Urin o. B. 0,2 g Salvarsan in 140 ccm schwach alkalischer 0,5 %iger Kochsalzlösung werden in $8^1/_2$ Minuten in die linke Vena jugularis externa infundiert. 3 Stunden nach der Infusion, Urin: Spur Eiweiß, mikroskopisch: granulierte und hyaline Zylinder in großer Anzahl. Leukocyten, Epithelien. Verblutung 3 Stunden nach der Infusion.

Anatomischer Befund:

In mikroskopischen Schnitten bei der rechten und linken Niere läßt sich eine sehr geringe feine körnige Beschaffenheit und stellenweise schaumige Lockerung des Protoplasmas der Zellen der gewundenen Harnkanälchen (Hauptstücke) feststellen. Diese Veränderungen betreffen besonders den dem Lumen zugekehrten Zellenabschnitt. In einzelnen Kanälchen feine körnige und geronnene Massen, vermischt mit einzelnen desquamierten Epithelien und ähnlichen kleinen runden Kernen. Die Glomeruli füllen den Kapselraum meist aus. Die Kerne der Glomeruli und der Kapselepithelien sind nicht geschwollen. Die Glomerulischlingen sind meist bluthaltig. In einzelnen Kapselräumen etwas geronnene Flüssigkeit. In einem Sammelkanälchen finden sich wenig Blutkörperchen. In beiden Nieren finden sich in der tieferen Rindenschicht einige kleinere bindegewebige Herde und Rundzelleninfiltrate in der Umgebung größerer Gefäße.

| Versuch Nr. | Gewicht kg | Salv. pro kg in ccm | % | Gesamtmenge des infund. Salv. in ccm | Dauer der Infusion Min. | Urin vor dem Versuch |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 30 | 2,3 | 0,04 in 27 | 0,143 | 0,09 in 60 | 4 | ohne Besonderheiten |
| 14 | 2 | 0,05 in 20 | 0,25 | 0,1 in 40 | 8 | o. B. 12. VII. |
| 26 | 3 | 0,07 in 49 | 0,143 | 0,2 in 140 | 8 1/2 | o. B. 14. XI. |
| 31 | 3 | 0,07 in 49 | 0,143 | 0,2 in 140 | 15 | o. B. 16. XII. |
| 13 | 2,5 | 0,08 in 64 | 0,125 | 0,2 in 160 | 10 | o. B. 7. VII. |
| 32 | 2 | 0,1 in 80 | 0,125 | 0,2 in 160 | 13 | o. B. 20. I. |
| 16 | 2 | 0,1 in 70 | 0,143 | 0,2 in 140 | 12 | o. B. 18. VII. |

| Verlauf | Anatomischer Befund | Bemerkungen |
|---|---|---|
| Von einer Lösung 0,2:140 fließen in 4 Min. 60 ccm ein. Unter erschwerter Atmung, Konvulsionen, Atem- u. Herzstillstand erfolgt der Exitus. (Das Versuchstier war mehrere Stunden vor Beginn des Versuches auf den Untersuchungstisch in Rückenlage aufgespannt worden. Durch diese Maßnahme muß eine erhebliche Kreislaufschädigung gesetzt worden sein, welche die toxische Wirkung des Salvarsans beträchtlich erhöhte.) | Hyperämie der Bauchorgane. Niere zeigt mikr. keine besonderen Veränderungen. | Vermeidung des Wasserfehlers |
| 13. VII. Urin: Spur Eiw. Tem. 40.0°. 14. VII. Urin: 120 ccm, Spur Eiw. Temp. 40,1°. 0,2% Zucker. Mikr.: granulierte Zylinder, Leukocyten. Exitus unter Konvulsionen. | Niere: Die Epithelien d. Hauptstücke zeigen mäßig trübe Schwellung, die stellenweise etwas stärker ist. Hier und da sind die Kerne nekrotisch. Die Kernnekrose im ganzen sehr wenig ausgebreitet. In d. Henleschen Schleifen u. Sammelröhren finden sich viel und meist homogen aussehende Massen. Glomeruli ziemlich bluthaltig, ohne Kernschwellung. Gehirn: Mikroskopisch: ohne Besonderh. | |
| 3 Stunden nach der Infusion, Urin: Spur Eiw., mikr.: granul. und hyal. Zyl. in größerer Anzahl, Leukocyten, Epithelien. Verblutung. | s. unten. | |
| Nach d. Infusion, Urin: Eiw. +, Blut —. Mikr.: gran. u. hyal. Zyl. Leukoc. vereinz. rote Blutkörp. in wechselnder Anzahl. 5. I. Urin: o. B. Milchzucker- und Jodkaliprobe. 9. I. Verblutung. | s. unten. | Vermeidung des Wasserfehlers |
| Nach der Infusion, Urin: wechselnder Eiweißgehalt, mikr.: hyal. u. granul. Zyl. in wechselnder Menge, Leukocyten, Epith. 14. VII. Urin: Eiw. + Kymographionversuch. | s. unten. | |
| Nach der Infusion, Urin: Spur Zucker, wechselnd. Eiweißgehalt, hyal. u. granul. Zyl. in wechselnder Menge, Leukoc. Epithelien. 23. I. Milchzucker-, 24. I. Jodkaliprobe. 25. I. Verblutung. | s. unten. | Vermeidung des Wasserfehlers |
| Nach der Infusion, Urin: wechselnder Eiweißgehalt, Spur Zucker, mikr.: hyal. Zyl. in wechselnder Menge, Leukocyten. 11. VII. Urin: o. B. Verblutung. | s. unten. | |

### Versuch 31.

Gesundes Kaninchen, Gewicht 3 kg, Urin o. B. 0,2 g Salvarsan in 140 ccm schwach alkalischer, 0,5%iger Kochsalzlösung werden unter Vermeidung des Wasserfehlers in 15 Minuten in die linke Vena jugularis externa infundiert.

| Datum | Temperatur | Urin ccm | Zucker | Eiweiß | Mikroskopisch | Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 15. XII. | 39,3 | 100 | o. B. | o. B. | o. B. | Infusion |
| 16. XII. | 38,9, 38,8 | 150 | — | + | reichl. granul. Cyl. ver. rot. Blutkörperchen | |
| 17. XII. | 39,1 | unvollständig | | | | Tier frißt schlecht, apathisch (17.–19. XII.) |
| 18. XII. | 38,5, 38,4 | » | | | | |
| 19. XII. | 38,2, 38,6 | » | | | | |
| 20. XII. | 38,1, 38,4 | 110 | 0,1% | ½‰ | | |
| 21. XII. | 38,3, 38,5 | 30 | | + | hyal. Zyl. in größerer Anzahl. Leukoc. Epitelien | |
| 22. XII. | 38,4, 38,6 | unvollständig | | | | |
| 23. XII. | | 625 (23.–27. XII.) | | | | |
| 24. XII. | 38,2 | | | | | |
| 25. XII. | | | | + | | |
| 26. XII. | 38,5 | | | | | |
| 27. XII. | 38,4, 38,6 | | | + | Sargdeckelkristalle, wenig Leukoc. | |
| 28. XII. | 38,1, 38,4 | 70 | | | | |
| 29. XII. | 38,0, 38,2 | 140 | | — | — | Gewicht: 2,6 kg |
| 30. XII. bis 4. I. | 38,0—38,5 | 70—110 | — | — | — | |
| 5. I. | 38,0, 38,3 | 120 | — | — | — | 0,9 g Milchzucker intravenös. Nach 6 Stunden 60% = 0,54 g ausgeschieden. In der Folgezeit kein Zucker mehr nachweisbar |
| 6. I. | 38,3 | 75 | — | — | — | 0,025 g Kal. jodat. intravenös, nach 24 Stunden ausgeschieden |
| 7.—9. I. | 38,0—38,3 | 100—150 | — | — | — | 9. I. Verblutung |

**Anatomischer Befund: Nieren:**

In den distalen Abschnitten der Hauptstücke und in den Übergangsstücken zu den Henleschen Schleifen läßt sich eine geringe Schwellung der Epithelien nachweisen. In den Zellen abführender Harnkanälchen wenig geronnene Massen. Glomeruli ohne Veränderungen, speziell keine Kernschwellung. Blutgehalt gering.

### Versuch 13.

Gesundes Kaninchen, Gewicht 2,5 kg, Urin o. B. 0,2 g Salvarsan in 160 ccm schwach alkalischer 0,5 %iger Kochsalzlösung werden in 10 Minuten in die linke Vena jugularis externa infundiert.

| Datum | Temper. | Urin ccm | Zucker | Eiweiß | Mikroskopisch | Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 7. VII. | 39,0 | 70 | o. B. | o. B. | o. B. | Infusion |
| 8. VII. | 39,0 | 50 | — | + | | |
| 9. VII. | 39,7 | unvollständig | — | + | | |
| 10. VII. | 39,8 | 35 | — | + | vereinz. hyal. und granul. Zyl. Leukoc. u. Epithelien | |
| 11. VII. | 38,9 | unvollständig | — | + | | |
| 12. VII. | 38,9 | 30 | — | + | | |
| 13. VII. | 39,1 | 45 | — | + | vereinzelte hyal. Zylinder | |
| 14. VII. | 39,0 | unvollständig | — | + | | Kymographionversuch |

14. VII. Gewicht 2,1 kg. Urethannarkose; Blutdruck in der l. A. carotis, l. Niere im Onkometer, Blasenkanüle.

| | Zeit Stde. | Zeit Min. | Blutdruck mm Hg | Nierenvolumen mm | Harntropfen in 5 Min. | Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Beginn | 3 | 10 | 50 | ± 0 | — | |
| Sensibl. Reiz | 3 | 15 | 63 | — 20 | — | |
| | 3 | 20 | 50 | ± 0 | 5 | |
| Adrenalin | 3 | 30 | 92 | — 25 | — | |
| | 3 | 40 | 50 | — 10 | — | |
| Kochsalz | 3 | 43 | 50 | ± 0 | Pulse größer 8 | |
| | | | 65 | + 10 | 8 | |
| | | | 55 | ± 0 | 8 | |
| Adrenalin | 4 | 10 | 96 | — 20 | — | |
| | 4 | 20 | 57 | ± 0 | — | |
| Sensibl. Reiz | 4 | 28 | 66 | — 15 | — | |
| Kochsalz | 4 | 36 | 60 | + 10 | Pulse größer 4 | |
| | | | 60 | + 5 | 3 | |
| | | | 60 | ± 0 | 2 | |
| Schlußdruck | 4 | 50 | 54 | Niere sinkt bei Verblutung um 5 mm | — | |

Anatomischer Befund: Nieren:

Die Epithelien der gewundenen Harnkanälchen (Hauptstücke) zeigen eine mäßig trübe Schwellung. Im Lumen der gewundenen Kanälchen finden sich stellenweise fädige und körnige Massen. In den Henleschen Schleifen und Sammelröhren ziemlich reichlich Zylinder. Die Glomeruli füllen die Kapsel meist aus, sind zum Teil blutreich. Kernschwellung läßt sich in den Glomerulischlingen nicht sicher erkennen.

In erster Linie bemerkenswert ist das Verhalten des Blutdrucks, der schon zu Beginn des Versuchs auffallend niedrig (50 mm Hg) ist. In dem Auftreten des niedrigen Blutdrucks dürfen wir eine typische Arsengiftwirkung sehen, die entweder durch Schädigung des Vasomotorenzentrums oder der peripheren Kapillaren ihre Erklärung findet. Die physiologischen Reize: sensibler Reiz und Adrenalin sind wohl imstande den Blutdruck etwas zu heben, die Niere reagiert aber im Vergleich zum Normaltier in ganz ungenügender Weise mit sehr schwacher Kontraktion ihres Volumens. Die Infusion von 5 %iger Kochsalzlösung wird von der Niere nur mit Verstärkung der Pulsation beantwortet, eine eigentliche Volumenvermehrung kommt nicht zustande, die Diurese kommt nur wenig in Gang. Bei der Verblutung sinkt die Niere um 5 mm. Der anatomische Befund ist sehr gering.

Versuch 32.

Gesundes Kaninchen, Gewicht 2 kg, Urin o. B. 0,2 g Salvarsan in 160 ccm schwach alkalischer 0,5 %iger Kochsalzlösung werden unter Vermeidung des Wasserfehlers in 13 Minuten in die linke Vena jugularis externa infundiert.

| Datum | Temperatur | Urin ccm | Zucker | Eiweiß | Mikroskopisch | Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 19. I. | 38,5, 38,5 | 240 | o. B. | o. B. | o. B. | |
| 20. I. | 38,7, 38,8 | unvollständig | — | — | — | Infusion |
| 21. I. | 38,9, 39,0 | 115 | — | + | — | |
| 22. I. | 39,0, 38,7 | 120 | — | + | granul. Zyl. in mäß. Anzahl Hyal. Zyl. Leukocyten. | |
| 23. I. | 38,8, 39,1 | 80 | — | + | | 1 g Milchzucker intravenös. Nach 15 Stunden 0,64 g ausgeschieden |
| 24. I. | 38,8, 39,5 | 60 | — | + | Hyal. Zyl. in größerer Anzahl. Wenig granul. Zyl. Leukocyten | 0,025 g Kal. jodat. intravenös, nach 24 Stunden ausgeschieden |
| 25. I. | 38,3, 38,5 | 70 | — | 1/4 ‰ Esbach | | Verblutung |

Anatomischer Befund: Nieren:

Die Epithelien der gewundenen Harnkanälchen (Hauptstücke) sind stellenweise in geringem Grade trüb geschwollen. In den Henleschen Schleifen und Sammelröhren finden sich vereinzelte zylindrische, homogene Massen. Die Glomeruli sind mäßig blutreich, die Kerne der Glomeruli-Epithelien scheinen etwas groß (?).

Versuch 16.

Gesundes Kaninchen, Gewicht 2 kg, Urin o. B. 0,2 g Salvarsan in 140 ccm schwach alkalischer, 0,5%iger Kochsalzlösung werden in 12 Minuten in die linke Vena jugularis externa infundiert.

| Datum | Temper. | Urin ccm | Zucker | Eiweiß | Mikroskopisch | Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 18. VII. | 38,3 | unvollständig | o. B. | o. B. | o. B. | Infusion |
| 19. VII. | 38,5 | » | Spur | + | | |
| 20. VII. | 38,5 | 80 | — | ½ ‰ | Viel hyal. Zyl. | |
| 21. VII. | 38,8 | 125 | — | + | | |
| 22. VII. | 39,5 | 75 | — | + | | |
| 23. VII. | 39,6 | unvollständig | — | — | | |
| 24. VII. | 39,1 | 140 | — | Spur | | |
| 25. VII. | 38,9 | 100 | — | Spur | Viel hyal. Zyl. | |
| 26. VII. | 39,2 | unvollständig | — | — | | |
| 27. VII. | 39,2 | 70 | — | Spur | Hyaline Zyl. | |
| 28. VII. | 39,0 | unvollständig | — | — | | |
| 29. VII. | 39,2 | 80 | — | Spur | | |
| 30. VII. | 38,9 | unvollständig | — | — | | |
| 31. VII. | 39,0 | 90 | — | — | | |
| 1. VIII. | 39,1 | 70 | — | Spur | | |
| 2. VIII. | 39,1 | 90 | — | — | o. B. | |
| 3.—11. VIII. | 38,6—38,9 | 60—100 | — | — | | 11. VIII. Verblutung |

Anatomischer Befund: Nieren:

Die Epithelien einzelner gewundener Kanälchen und einiger Übergangsstücke zu den Henleschen Schleifen sind wenig geschwollen, die Zellgrenzen sind verwaschen, ganz vereinzelt fehlen stärker geschwollenen Zellen die Kerne. Im basalen Abschnitt der Zellen mehrerer Hauptstücke finden sich etwas vermehrte Fettröpfchen, ganz vereinzelt liegen verfettete, Sudan III färbbare, stark granulierte Zellen im Lumen der Kanälchen. In den Henleschen Schleifen und Sammelröhren finden sich hier und da geronnene, zum Teil homogen aussehende, zum Teil zylinderartige Massen.

Manche Glomeruli sind mäßig blutreich. Die Kerne der Glomerulischlingen sind nicht geschwollen. Die kleinsten Blutgefäße in der Übergangszone vom Mark zur Rinde sind stellenweise mit Blut gefüllt.

### b) Kurzdauernde Salvarsanversuche.

Im ganzen habe ich elf derartiger Versuche ausgeführt. Von diesen Versuchen, deren Methodik eingangs wiedergegeben ist, greife ich einige Beispiele heraus. Sie sind in Tabellenform protokolliert. Die Reihenfolge richtet sich nach der Dosis Salvarsan pro kg, welche allerdings in verschiedener Konzentration gegeben wurde. Die niederste Dosis Salvarsan pro kg war in dieser Versuchsreihe 0,05 g, die höchste 0,19 g.

Versuch 18. (0,05 g Salvarsan pro kg in 0,125 %iger Lösung.)

Gesundes Kaninchen, Gewicht 2 kg, Urin o. B. Blutdruck in der l. A. carotis, linke Niere im Onkometer, Blasenkanüle.

| | Zeit Stde. | Min. | Blutdruck mm Hg | Nierenvolumen mm | Harntropfen in 5 Min. | Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Beginn | 6 | 00 | 76 | ± 0 | 2 | |
| Sensibl. Reiz | 6 | 10 | 106 | — 60 | — | |
| | | | 70 | + 2 | 3 | |
| Adrenalin | 6 | 22 | 72 | ± 0 | — | |
| | | | 118 | — 35 | 9 | |
| | | | 74 | ± 0 | — | |
| Kochsalz | 6 | 30 | 88 | + 33 | 65 | |
| | | | 90 | + 30 | 81 | |
| | | | 90 | ± 0 | 76 | |
| 0,1 Salv. in 80 ccm. | | | 90 | ± 0 | — | |
| | 6 bis 6 | 40 bis 50 | 80 | + 10 | 9 | große Nierenpulse |
| | | | 72 | — | 9 | |
| | | | 70 | — 33 | 9 | |
| Pause | | | 70 | — 33 | 5 | |
| Sensibl. Reiz | 7 | 45 | 100 | — 43 | 5 | |
| | | | 74 | — 18 | — | |
| Adrenalin | 7 | 49 | 132 | — 66 | 2 | |
| | | | 66 | ± 0 | — | |
| Kochsalz | 7 | 55 | 72 | + 22 | 83 | |
| | | | 76 | + 22 | 60 | |
| Schlußdruck | 8 | 10 | 78 | Niere sinkt bei Verblutung um 80 mm in 1 Min. | Urin: Eiweiß +, mikr.: reichlich Leukoc. Epith; keine Zylinder. | |

Anatomischer Befund: Nieren:

Die Epithelien der Hauptstücke zeigen eine sehr geringe trübe Schwellung. Die Glomeruli füllen stellenweise die Kapsel ganz aus. Die Kerne der Glomerulischlingen ohne besondere Veränderungen.

Versuch 12. (0,08 g Salvarsan pro kg in 0,25 %iger Lösung.)

Gesundes Kaninchen, Gewicht 2,6 kg, Urin o. B. Blutdruck in der linken A. carotis, linke Niere im Onkometer, Blasenkanüle.

| | Zeit Stde. | Min. | Blutdruck mm Hg | Nierenvolumen mm | Harntropfen in 5 Min. |
|---|---|---|---|---|---|
| Beginn | 3 | 10 | 76 | ± 0 | 5 |
| Sensibl. Reiz | 3 | 18 | 106 | — 60 | — |
| | | | 70 | ± 0 | — |
| Adrenalin | 3 | 24 | 138 | — 50 | — |
| Kochsalz | 3 | 29 | 70 | + 7 | 50 |
| | | | 86 | +100 | 21 |
| | | | 72 | ± 0 | — |
| 0,2 Salv. in 80 ccm | 3 | 40 | 72 | + 10 | 10 |
| | 3 | 52 | 72 | ± 0 Niere sinkt in 6 Min. um 60 mm | 15 |
| Pause | 4 | 40 | 62 | Hebelstand unverändert | — |
| Sensibl. Reiz | 4 | 44 | 80 | — 10 | 2 |
| | | | 62 | ± 0 | — |
| Adrenalin | 4 | 50 | 72 | — 12 | — |
| Kochsalz | 4 | 58 | 72 | ± 0 | 4 |
| | | | | + 60 | 21 |
| | | | | + 10 | — |
| Kochsalz | 5 | 10 | 72 | + 52 | 20 |
| | | | | + 13 | — |
| Schlußdruck | 5 | 22 | 66 | Niere sinkt bei Verblutung um 40 mm in einer 1/2 Min. | Urin: Eiweiß + mikrosk. vereinz. hyal. Zyl. u. rote Blutk., Leukoc., verfettete Epith. |

Anatomischer Befund: Nieren:

Die Epithelien der gewundenen Kanälchen in sehr geringem Grade und nur stellenweise leicht geschwollen, in einigen Kanälchen (Henleschen Schleifen und Sammelröhren) finden sich wenig geronnene Eiweißmassen. In der linken Niere sind einzelne Venen in der tieferen Rindenschicht ziemlich stark blutgefüllt. In der rechten Niere finden sich in einem Schnitt einige größere und kleinere Rundzelleninfiltrate (alte Kapsel).

Versuch 4. (0,114 g Salvarsan pro kg in 0,5 % iger Lösung.)

Gesundes Kaninchen, Gewicht 2,1 kg, Urin o. B. Blutdruck in der linken A. carotis, linke Niere und Darmschlinge im Onkometer.

| | Zeit Stde. | Zeit Min. | Blutdruck mm Hg | Darmvolumen mm | Nierenvolum. mm |
|---|---|---|---|---|---|
| Beginn | 3 | 5 | 70 | ± 0 | ± 0 |
| Sensibl. Reiz | 3 | 8 | 100 | — 7 | — 29 |
| | | | 70 | ± 0 | ± 0 |
| Kochsalz | 3 | 20 | 80 | + 16 | + 100 |
| | | | 70 | + 24 | + 67 |
| | | | 68 | + 27 | ± 0 |
| Adrenalin | 3 | 35 | 158 | + 15 | — 80 |
| | | | 68 | — | — 17 |
| 0,2 Salvars. in 40 ccm | 3 | 42 | 66 | + 35 | — 13 |
| | bis | | | | |
| | 3 | 54 | | | |
| | | | 68 | + 40 | ± 0 |
| | | | 60 | + 45 | + 12 |
| | | | 58 | — | — 2 |
| 0,04 Salvars. in 8 ccm | 4 | 1 | 48 | — | — 17 |
| | 4 | 3 | 46 | — | — 7 |
| Schlußdruck | 4 | 8 | 42 | — | Niere sinkt bei Verblut. kaum |

Anatomischer Befund: Niere:

Starke Hyperämie in den Glomerulis, trübe Schwellung und vereinzelte Fettkörnelung in den Nierenepithelien.

Versuch 28. (0,008 g Acid. arsen. pro kg in 1 % iger Lösung.)

Gesundes Kaninchen, Gewicht 2,5 kg, Urin o. B. Blutdruck in der linken A. carotis, linke Niere im Onkometer, Blasenkanüle.

| | Zeit Std. | Min. | Blut-druck mm Hg | Nieren-volumen mm | Harntropfen in 5 Min. | Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Beginn | 3 | 30 | 80 | ± 0 | 3 | |
| Sensibl. Reiz | 3 | 35 | 120 | — 35 | — | |
| | | | 84 | — 7 | — | |
| Adrenalien | 3 | 38 | 160 | — 46 | 2 | |
| | | | 76 | ± 0 | — | |
| Kochsalz | 3 | 47 | 82 | ± 0 | — | |
| | | | 86 | + 50 | 30 | |
| | | | 80 | + 35 | — | |
| | | | 76 | + 20 | 10 | |
| 0,01 Acid. | 3 | 58 | 67 | ± 0 | — | |
| arsenicos | bis | | 47 | — 46 | 4 | |
| intravenös. | 4 | 1 | 42 | — 46 | — | |
| Pause | 4 | 30 | 30 | — 46 | 3 | |
| Kochsalz | 4 | 31 | 40 | — 46 | — | Verstärkte |
| | | | 48 | — 40 | — | Nieren- |
| Kochsalz | 4 | 37 | 51 | ± 0 | — | pulsation |
| | | | 53 | + 7 | — | |
| 0,01 Acid. | 4 | 41 | 51 | ± 0 | — | Kleine |
| arsenicos. | bis | | 45 | — 12 | 1 | Nierenpulse |
| intravenös. | 4 | 43 | 42 | — 34 | — | |
| Kochsalz | 4 | 45 | 42 | — 30 | — | Verstärkte |
| | bis | | 45 | — 15 | 4 | Nieren- |
| | 4 | 50 | 40 | — 20 | — | pulsation |
| Adrenalin | 4 | 51 | 54 | — 53 | 1 | |
| Schlußdruck | 4 | 54 | 37 | Niere sinkt bei Verblutung kaum. | Urin: Eiweiß +, mikr.; rote Blutkörperchen, vereinz. hyal. Zyl. | |

Anatomischer Befund: Nieren:

In mikroskopischen Schnitten sind ganz unbedeutende Veränderungen, d. h. geringe Quellung der Epithelien der gewundenen Kanälchen (Hauptstücke) nachweisbar. Ganz vereinzelt findet sich eine geringe schaumige vakuoläre Beschaffenheit des Protoplasmas, besonders in dem dem Lumen zuliegenden Zellenabschnitt. In den Kanälchen weder Blut noch Zylinder, noch sonstiger Inhalt. Die Glomeruli sind ohne Veränderung, speziell ohne Kernschwellung.

**Versuch 9.** (0,12 g Salvarsan pro kg in 0,25 % iger Lösung.)

Gesundes Kaninchen, Gewicht 2,3 kg, Urin o. B. Blutdruck in der linken A. carotis, linke Niere im Onkometer, Blasenkanüle.

| | Zeit Stde. | Min. | Blutdruck mm Hg | Nierenvolumen mm | Harntropfen in 5 Min. | Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Beginn | 3 | 15 | 75 | ± 0 | — | |
| Sensibl. Reiz | 3 | 24 | 118 | — 35 | — | |
| | | | 90 | + 10 | 10 | |
| Adrenalin | 3 | 33 | 135 | — 35 | — | |
| | | | 75 | — 25 | — | |
| Kochsalz | 3 | 50 | 75 | ± 0 | — | |
| | | | 90 | + 80 | 74 | |
| | | | 80 | + 30 | 29 | |
| | | | 75 | ± 0 | 9 | |
| 0,2 Salvars. | 4 | 5 | 75 | — 5 | — | |
| in 80 ccm | bis | | 70 | + 10 | 4 | |
| | 4 | 18 | 66 | — 34 | 4 | |
| | | | 66 | — 25 | 4 | |
| Sensibl. Reiz | 4 | 21 | 99 | — 60 | — | |
| | | | 75 | — 30 | 3 | |
| Kochsalz | 4 | 25 | 84 | ± 0 | — | |
| | bis | | 90 | + 55 | 21 | |
| | 4 | 30 | 81 | + 30 | 29 | |
| | | | 70 | ± 0 | — | |
| | 5 | 15 | 48 | — 9 | 5 | |
| 0,075 Salv. | 5 | 25 | 33 | ± 0 | — | |
| in 30 ccm | 5 | 30 | 33 | — 20 | — | |
| Sensibl. Reiz | 5 | 52 | 33 | — 30 | — | |
| Adrenalin | 5 | 54 | 57 | — 20 | | |
| | | | | — 5 | | |
| Kochsalz | 5 | 56 | 54 | ± 0 | 4 in | |
| | 6 | 1 | 24 | + 2 | 14 Min. | |
| Kochsalz | 6 | 4 | 20 | — 10 | | |
| | | | | ± 0 | | |
| Schlußdruck | 6 | 8 | 20 | — 5 | | Urin: Eiweiß +, mikrosk.: hyal. Zyl., vereinzelte rote Blutkörperchen |
| | | | | Niere sinkt bei Verblutung nicht | | |

Anatomischer Befund: Nieren:

Die Epithelien der gewundenen Harnkanälchen (Hauptstücke) zeigen stellenweise eine sehr geringe Schwellung. Glomeruli ohne Veränderung, insbesondere ohne Kernschwellung. Einzelne Venen enthalten viel Blut.

Die bisherigen Versuche demonstrieren den Einfluß steigender Salvarsandosen auf das funktionelle Verhalten der Niere und den Blutdruck des Versuchstieres. Mit der Erhöhung der Salvarsandosis pro Kilogramm und Verstärkung der Konzentration der Lösung treten Veränderungen im funktionellen Verhalten der Niere auf, welche für die vaskuläre Nephritis charakteristisch sind. Von den ersten Anfängen dieser Läsion bis zu den schwersten Störungen finden sich Beispiele in den Versuchsprotokollen: Herabsetzung der Kontraktionsfähigkeit und Verminderung der Dilatation bei fast völligem Erlöschen der Diurese. Die Blutdrucksenkung nimmt zu entsprechend der Erhöhung der Dosis und der Verstärkung der Konzentration. Der Urin- und anatomische Befund sind im Vergleich zu diesen schweren Kreislaufsstörungen auffallend gering. Die Gegenüberstellung der Salvarsan- und Acidum arsenicosum-Versuche zeigt weitgehende Analogie, nur das Auftreten von roten Blutkörperchen im Urin ist bei der Arsennephritis regelmäßiger und ausgesprochener als bei der Salvarsannephritis. Die starke Dilatation des Darmes nach der Salvarsaninfusion in Versuch 4 dürfte als ein Symptom der Läsion der Darmkapillaren aufgefaßt werden, welche nach Schmiedeberg (32) am empfindlichsten gegen die Arsenikvergiftung sind. In Versuch 9 ist zu beachten, daß die beträchtliche Herabsetzung des Blutdruckes an sich schon von Einfluß auf die Verminderung der Diurese sein kann, da wir aus den Arbeiten von Hermann, Ustimowitsch u. a. wissen, daß zur Aufrechterhaltung der Nierensekretion ein gewisses Blutdruckminimum von etwa 30 mm Hg notwendig ist. Bei Berücksichtigung der vorausgegangenen Versuche kann aber diese Tatsache nichts ändern an der Auffassung von der gefäßschädigenden Wirkung des Salvarsans bzw. des Arsens. Auch Schlayer (34) hat die Einwände, welche aus dieser Beobachtung gefolgert werden könnten, berücksichtigt und widerlegt (S. 41).

Es seien noch zwei Versuche angeführt, welche einige Besonderheiten wiedergeben, die in den bisherigen Versuchen nicht berücksichtigt waren.

Versuch 3. (0,095 g Salversan pro kg in 0,125 % iger Lösung.)

Gesundes Kaninchen, Gewicht 2,1 kg, Urin o. B. Blutdruck in der linken A. carotis, linke Niere im Onkometer.

| | Zeit Stde. | Min. | Blutdruck mm Hg | Nierenvolumen mm |
|---|---|---|---|---|
| Beginn | 3 | 05 | 72 | ± 0 |
| Sensibl. Reiz | 3 | 10 | 112 | — 17 |
| | | | 72 | ± 0 |
| Kochsalz | 3 | 17 | 90 | + 32 |
| | | | infundiert: | |
| 0,2 Salvars. in | 3 | 30 | 72 | ± 0 |
| 160 ccm | 3 | 36 | langsam 72 | — 8 |
| | 3 | 38 | 76 | — 5 |
| | 3 | 39 | 80 | + 25 |
| | 3 | 40 | schnell 76 | + 13 |
| | 3 | 41 | 80 | + 25 |
| | 3 | 42 | 76 | + 20 |
| | 3 | 43 | 72 | + 24 |
| | 3 | 47 | langsam 68 | + 1 |
| | 3 | 48 | schnell 72 | + 14 |
| | 3 | 50 | 60 | — 25 |
| | 3 | 51 | langsam 68 | — 9 |
| | 3 | 55 | 64 | ± 0 |
| | 3 | 56 | schnell 68 | + 10 |
| | 3 | 58 | 64 | + 29 |
| | 4 | 02 | 60 | — 13 |

Versuch 3 demonstriert, welche beträchtlichen Schwankungen im Blutdruck und Nierenvolumen eine im Tempo unregelmäßige Salvarsaninfusion hervorrufen kann, vor allem dann, wenn sehr starke Verdünnungen in Anwendung kommen.

Versuch 29. (0,072 g Salvarsan pro kg in 0,26 % iger Lösung.)

Gesundes Kaninchen, Gewicht 2,5 kg, Urin o. B. Blutdruck in der linken A. carotis, linke Niere im Onkometer, Blasenkanüle.

| | Zeit Stde. | Min. | Blutdruck mm Hg |
|---|---|---|---|
| Beginn | 3 | 10 | 48 |
| | | | 42 |
| Sensibl. Reiz | 3 | 26 | 97 |
| | | | 46 |
| Kochsalz | 3 | 30 | 50 |
| Adrenalin | 3 | 34 | 52 |
| | | | 110 |
| | | | 49 |
| 0,1 Salvarsan in 50 ccm | 3 | 41 | 58 |
| | 3 | 48 | 64 |
| | 3 | 55 | 49 |
| | 3 | 58 | 46 |
| 0,08 Salvarsan in 25 ccm | 3 | 59 | 55 |
| | 4 | 1 | 41 |
| | 4 | 3 | 23 |
| Strophanthin | 4 | 4 | 23 |
| Adrenalin | 4 | 6 | 23 |
| Schlußdruck | 4 | 8 | 20 |

Anatomischer Befund: Nieren:

Die Epithelien mancher Hauptstücke sind etwas geschwollen. Im Lumen derselben finden sich feine körnige, teils fädige Massen. In einzelnen Schleifenkanälchen geronnenes Sekret in geringer Menge angesammelt. Der Blutgehalt der Niere ist gering. Auch die Glomeruli sind wenig bluthaltig. Zellen der Glomerulischlingen und Bowmanschen Kapseln ohne Veränderung, speziell keine Kernschwellung.

Versuch 29 ist sehr instruktiv. Es gelang nicht, Onkometer und Blasenkanüle richtig anzulegen. Die Registrierung auf dem Kymographion mißlang, es wurde durch wiederholtes Eröffnen des Abdomens versucht, den Fehler zu beseitigen, jedoch ohne Erfolg. Infolge dieser wiederholten operativen Eingriffe war der Blutdruck schon zu Beginn des Versuches auffallend niedrig. Sensibler Reiz und Adrenalin übten trotzdem noch deutliche Reaktion auf den Blutdruck aus. Die erste Salvarsaninfusion in ziemlich starker Verdünnung (0,2%ig) bewirkt eine vorübergehende Hebung des Blutdruckes, auch die zweite Salvarsaninfusion in stärkerer Konzentration (0,32%ig) läßt zu Beginn den Blutdruck etwas ansteigen, alsbald folgt aber eine deutliche Blutdrucksenkung, die innerhalb weniger Minuten sehr beträchtlich zunimmt. Strophanthin und Adrenalin bleiben ohne jeden Einfluß. In Versuch 9 war auf Adrenalin noch eine erkennbare Blutdruckerhebung zu konstatieren, obwohl die Dosis Salvarsan (pro kg 0,12 g) wesentlich größer als in diesem Versuch (pro kg 0,072 g) war.

### c) Langdauernde Neosalvarsanversuche.

#### Versuch 37.

Gesundes Kaninchen, Gewicht 2,4 kg, Urin o. B. 0,45 g Neosalvarsan = 0,3 Salvarsan in 60 ccm destillierten sterilen Wassers werden unter Vermeidung des Wasserfehlers in 15 Minuten in die linke Vena jugularis externa infundiert.

| Datum | Urin ccm | Zucker | Eiweiß | Mikroskopisch | Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|
| 14. IX. | 100 | o. B. | o. B. | o. B. | Infusion |
| 15. IX. | 90 | — | — | — | |
| 16. IX. | 90 | — | — | — | |
| 17. IX. | 170 | — | — | — | |
| 18. IX. | 110 | — | — | — | |
| 19. IX. | 170 | — | — | — | |
| 20. IX. | 105 | — | — | — | |
| 21. IX. | 90 | — | — | — | |
| 22. IX. | 130 | — | — | — | Verblutung |

Anatomischer Befund: Nieren:

Die Epithelien der gewundenen Kanälchen sind zum Teil leicht geschwollen. Die Auflockerung der Zellen nimmt besonders den nach dem Lumen zugekehrten Abschnitt ein. Das Lumen einzelner Kanälchen ist ausgefüllt mit feinen körnigen und teilweise auch fädigen Massen. In einzelnen wenigen Schaltstücken finden sich kleine Kugeln und Körnchen von derselben Beschaffenheit wie die Massen in den Hauptstücken. Die Glomeruli sind mäßig blutreich, sonst ohne Veränderungen. Blutgehalt der Niere mäßig.

Zum Vergleich möge man Versuch 32 heranziehen, in welchem pro Kilogramm Tier 0,1 g Salvarsan in 0,125 %iger Lösung, also sehr schwacher Konzentration, gegeben war. In Versuch 32 tritt eine klinisch nachweisbare toxische Nephritis auf, welche Versuch 37 vermissen läßt.

### d) Kurzdauernde Neosalvarsanversuche.

#### Versuch 33. (0,09 g Neosalvarsan = 0,06 g Salvarsan pro kg in 0,375 %iger Lösung.)

Gesundes Kaninchen, Gewicht 1,7 kg, Urin o. B., Blutdruck in der linken A. carotis.

Eine tabellarische Wiedergabe dieses Versuchs erübrigt sich. Es wurden 0,15 g Neosalvarsan = 0,1 g Salvarsan in 40 ccm destillierten sterilen Wassers infundiert. Eine Blutdrucksenkung trat nicht ein, auch nicht eine Stunde nach der Infusion. Urinbefund war vor und nach dem Versuch normal, die physiologischen Reize fielen vor und nach der Neosalvarsaninfusion in gleicher Weise aus.

Anatomischer Befund: Nieren:

Die Epithelien der Hauptstücke zeigen in den nach dem Lumen zu gelegenen Abschnitten ein wenig aufgelockertes und teilweise fädiges Protoplasma. Glomeruli teilweise blutreich, im übrigen ist der Blutgehalt der

Niere, abgesehen von einigen stark gefüllten Venen der Übergangszone, gering. Die Zellkerne der Glomerulischlingen und Glomerulikapseln sind nicht geschwollen. Verfettung, Blutungen und Zylinder sind nicht nachweisbar.

Versuch 34. (0,14 g Neosalvarsan = 0,09 g Salvarsan pro kg in 0,75 % iger Lösung).

Gesundes Kaninchen, Gewicht 2,2 kg, Urin o. B., Blutdruck in der linken A. carotis, linken Niere im Onkometer, Blasenkanüle.

| | Zeit Stde. | Min. | Blutdruck mm Hg | Nieren-volumen mm | Harntropfen in 5 Min. |
|---|---|---|---|---|---|
| Beginn | 3 | 20 | 90 | ± 0 | — |
| Sensibl. Reiz | 3 | 26 | 124 | — 30 | — |
| | | | 90 | ± 0 | 5 |
| Adrenalin | 3 | 31 | 140 | — 33 | — |
| | | | 90 | ± 0 | 5 |
| Kochsalz | 3 | 40 | 90 | + 35 | 30 |
| | | | 90 | ± 0 | 15 |
| 0,075 Neos. | 3 | 51 | 90 | + 5 | — |
| in 10 ccm | 3 | 54 | 94 | + 15 | 8 |
| | 3 | 56 | 94 | + 5 | — |
| 0,225 Neos. | 3 | 57 | 94 | + 10 | 1 |
| in 30 ccm | 4 | 1 | 84 | + 15 | — |
| | 4 | 4 | 102 | + 30 | 2 |
| Pause | | | 90 | ± 0 | — |
| Sensibl. Reiz | 5 | 10 | 112 | — 5 | 16 in 23 Min. Pause ausgenommen |
| | | | 92 | + 20 | |
| Adrenalin | 5 | 14 | 130 | — 15 | |
| | | | 88 | ± 0 | |
| Kochsalz | 5 | 21 | 88 | + 10 | |
| | | | 86 | + 25 | |
| | | | 104 | + 30 | |
| | 5 | 27 | 112 | + 30 | |
| Pause | 5 | 37 | 100 | + 25 | |
| | 5 | 38 | 100 kleine | + 20 | |
| | 5 | 40 | 100 Pulse | + 15 | |
| | 5 | 41 | 100 | + 10 | |
| | 5 | 42 | 80 | ± 0 | |
| | 5 | 43 | 44 | — 20 | |
| Schlußdruck | 5 | 44 | 40 | — 30 | |
| | | | | Niere sinkt bei Verblutung um 25 mm in $1^1/_2$ Minute | Urin: Eiweiß +, mikr.: vereinzelte rote Blutkörperchen, Epith. Keine Zylinder |

### Anatomischer Befund: Nieren:

Es findet sich eine leichte Quellung, stellenweise leicht schaumige Beschaffenheit der Epithelien einiger Hauptstücke. Der Blutgehalt der Niere ist etwas stärker wie bei Fall 33, besonders die Glomeruli sind durchschnittlich blutreich, in einzelnen Malpighischen Körperchen finden sich sehr weite und prall mit Blut gefüllte Schlingen. In wenigen Kapselräumen finden sich freiliegend ganz vereinzelte rote Blutkörperchen. Keine Verfettung, keine großen Kerne, keine Zylinder.

**Versuch 38.** (0,3 g Neosalvarsan = 0,2 g Salvarsan pro kg in 0,75%ige Lösung.)

Gesundes Kaninchen, Gewicht 2 kg, Urin o. B., Blutdruck in der linker A. carotis, linke Niere im Onkometer.

| | Zeit Stde. | Min. | Blutdruck mm Hg | Nierenvolumen mm | Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|
| Beginn | 3 | 5 | 60 | ± 0 | |
| Sensibl. Reiz | 3 | 8 | 90 | — 20 | |
| | | | 60 | ± 0 | |
| Kochsalz | 3 | 14 | 60 | + 50 | |
| | | | 54 | + 30 | |
| 0,45 Neosalv. | 3 | 22 | 50 | ± 0 | |
| in 60 ccm | | | 52 | + 10 | |
| | | | 58 | + 20 | |
| | | | 50 | + 10 | |
| | 3 | 38 | 48 | + 4 | |
| | 3 | 40 | 48 | + 4 | |
| | 3 | 59 | 52 | + 6 | |
| 0,15 Neosalv. | 4 | 00 | 52 | + 8 | |
| in 20 ccm | | | 50 | + 6 | |
| | 4 | 5 | 50 | + 5 | |
| | 4 | 8 | 48 | ± 0 | |
| | 4 | 20 | 46 | — 10 | |
| Adrenalin- | 4 | 21 | 48 | — 10 | |
| dauerinfusion | | | 56 | — 10 | |
| 1/2 ccm Minuten- | | | 60 | — 15 | Kleine |
| quantum. | | | 66 | — 20 | Nierenpulse |
| (Lösung | | | 72 | — 25 | |
| 1 : 100000) | | | 78 | — 30 | |
| | | | 88 | — 35 | |
| | 5 | 55 | 92 | — 40 | |
| Schlußdruck | 5 | 56 | 92 | Niere sinkt bei Verblutung um 5 mm in einer Minute | |

Anatomischer Befund: Nieren.

Das Parenchym ist ziemlich blutreich, stellenweise etwas hyperämisch, stellenweise sind kleine frische Blutungen sichtbar. Die Glomeruli sind im ganzen mäßig blutreich, sonst ohne Veränderungen. Die gewundenen Kanälchen sind im ganzen eng, deutliche Veränderungen der Epithelien lassen sich schwer feststellen. In einzelnen geraden Harnkanälchen finden sich geronnene Eiweißmassen, welche kleine runde Kerne (Leukozyten) einschließen, stellenweise kleine Blutungen im Gewebe.

Es wurden fünf derartige Versuche mit Neosalvarsan ausgeführt. Die Beispiele zeigen den Einfluß des Neosalvarsans auf Blutdruck und Niere des Versuchstieres. (In der Zusammenfassung ausführlich wiedergegeben.) Die Ähnlichkeit der Neosalvarsan- und Salvarsanwirkung ist sehr deutlich. Nur kurz seien noch einmal die kleinen Abweichungen in der Wirkung beider Mittel wiedergegeben. Blutdrucksenkung und Nierenfunktionsläsion treten nach Neosalvarsaninfusion zeitlich später und weniger intensiv in Erscheinung als dies nach der Salvarsaninfusion der Fall zu sein pflegt, und können nur durch Mengen, welche die toxischen Salvarsandosen beträchtlich übersteigen, hervorgerufen werden. Im Urin findet sich wenig Eiweiß, mikroskopisch keine Zylinder, vereinzelte rote Blutkörperchen und Epithelien. Der anatomische Befund ergibt stärkeren Blutgehalt der Niere als beim Salvarsantier.

Versuch 36. (0,255 g Neosalvarsan = 0,17 g Salvarsan pro kg in 0,75 %iger Lösung).

Gesundes Kaninchen, Gewicht 2 kg, Urin o. B., Blutdruck in der linken A. carotis, linke Niere im Onkometer, Blasenkanüle.

| | Zeit Stde. | Min. | Blutdruck mm Hg | Nierenvolumen mm | Harntropfen in 5 Min. |
|---|---|---|---|---|---|
| Beginn | 4 | 5 | 48 | ± 0 | |
| Adrenalin | 4 | 8 | 78 | Kontraktion | |
| | | | 51 | | |
| Kochsalz | 4 | 13 | 57 | | |
| | | | 60 | Dilatation | |
| | | | 69 | | |
| 0,3 Neosalv. | 4 | 18 | 69 | | |
| in 40 ccm | bis | | 81 | | |
| | 4 | 29 | 75 | | |
| | | | 69 | | |
| | | | 72 | | |
| Adrenalin | 4 | 32 | 138 | Kontraktion | |
| | | | 69 | | |

| | Zeit Stde. Min. | Blutdruck mm Hg | Nierenvolumen mm | Harntropfen in 5 Min. |
|---|---|---|---|---|
| Kochsalz | 4 37 | 70 | Dilatation | |
| | | 75 | | |
| Pause | 4 40 | 72 | | |
| | 5 10 | 69 | | |
| 0,15 Neosalv. | 5 11 | 69 | | |
| in 20 ccm | bis | 78 | | |
| | 5 15 | 69 | | |
| | | 57 | | |
| | | 54 | | |
| 0,06 Neosalv. | 5 16 | 48 | | |
| in 8 ccm | bis | 45 | | |
| | 5 18 | 39 | | |
| | Verblutung | | | |

**Anatomischer Befund: Nieren.**

Es findet sich nur geringe Schwellung und stellenweise leichte schaumige Beschaffenheit des Protoplasmas der Epithelien einiger Hauptstücke. Die Glomeruli sind teilweise blutreich, füllen den Kapselraum aus. Kerne der Glomerulischlingen nicht geschwollen. In einzelnen Henleschen Schleifen und Harnkanälchen finden sich geronnene, das Lumen nicht ausfüllende Massen. In der Übergangszone vom Mark zur Rinde sind die Gefäße ziemlich stark bluthaltig.

Versuch 36 kann mit Versuch 29 in Vergleich gesetzt werden. Auch hier ist der Anfangsdruck durch wiederholte operative Eingriffe verhältnismäßig niedrig. Die Niere schreibt nur zeitweise, die Blasenkanüle funktioniert gar nicht. Es ist bemerkenswert, zu beobachten, wie während der ersten Neosalvarsaninfusion der Blutdruck ansteigt und die physiologischen Reize nach derselben deutlicher ausfallen als zuvor. Auch während der zweiten Neosalvarsaninfusion ist der Blutdruck noch höher als zu Beginn, erst am Schluß der Infusion erreicht er das ursprüngliche Niveau, um im Verlauf der dritten Neosalvarsaninfusion ziemlich rasch zu sinken. Die Gesamtdosis ist ziemlich hoch, pro Kilogramm 0,255 g Neosalvarsan = 0,17 g Salvarsan in 34 ccm. Trotzdem bleibt der Grad der Blutdrucksenkung erheblich hinter der in Versuch 29 festgestellten zurück. Vergleicht man den Bludruckabfall mit dem Versuch 38, in welchem 0,3 g Neosalvarsan = 0,2 g Salvarsan in 40 ccm pro Kilogramm gegeben war, so zeigt sich ein ziemlich ähnliches Verhalten. Es ergibt sich daraus, daß Tiere mit niedrigem

Blutdruck auf relativ große Neosalvarsandosen lange nicht so starke Blutdrucksenkungen bekommen, wie die Tiere, welche Salvarsan in verhältnismäßig schwacher Dosierung erhalten hatten.

### e) Salvarsan und nierenkranke Tiere.

Versuch 20. (0,06 g Salvarsan pro kg in 0,1 %iger Lösung.)

Kaninchen, Gewicht 1,7 kg, hat vor 4 Stunden und zu Beginn des Versuches je 1/2 ccm Cantharidinlösung (0,5:100) subkutan bekommen. Tier ist munter, Urin: Spur Eiweiß, mikroskopisch: kohlensaurer Kalk. Blutdruck in der linken A. carotis, linke Niere im Onkometer, Blasenkanüle.

| | Zeit Stde. | Min. | Blutdruck mm Hg | Niervenvolumen mm | Harntropfen in 5 Min. |
|---|---|---|---|---|---|
| Beginn | 5 | 00 | 54 | ± 0 | — |
| Sensibl. Reiz | 5 | 4 | 82 | — 37 | 4 |
| | | | 58 | ± 0 | — |
| Adrenalin | 5 | 10 | 112 | — 49 | 12 |
| | | | 56 | ± 0 | 11 |
| Kochsalz | 5 | 14 | 54 | + 50 | 16 |
| | | | 60 | + 70 | 72 |
| | | | 54 | + 30 | 36 |
| 0,1 Salvarsan in 100 ccm | 5 | 22 | 54 | ± 0 | — |
| | bis | | 50 | + 25 | 26 |
| | 5 | 36 | 40 | ± 0 | — |
| | | | 34 | — 40 | 13 |
| Sensibl. Reiz | 5 | 58 | 64 | — 50 | 1 |
| | | | 46 | ± 0 | — |
| Adrenalin | 6 | 3 | 64 | — 30 | — |
| | | | 36 | ± 0 | 4 |
| Kochsalz | 6 | 6 | 46 | + 30 | — |
| | | | 40 | + 25 | 40 |
| Schlußdruck | 6 | 20 | 44 | Niere sinkt bei Verblutung um 50 mm in 1 1/2 Minuten | Urin: Eiweis +, mikrosk.: Epith., rote Blutkörperchen und Leukocyten |

Anatomischer Befund: Nieren.

Die Epithelien der Hauptstücke zeigen im ganzen eine mäßige Schwellung, körnige und stellenweise vakuoläre Beschaffenheit des Protoplasmas. Die Glomeruli sind ohne besondere Veränderungen. Epithelien ohne Kernschwellung ihrer Zellen, einzelne sind blutreich. In einzelnen Kapselräumen finden sich geringe geronnene Massen. Die kleineren Gefäße sind besonders in der Übergangszone vom Mark zur Rinde bluthaltig.

Versuch 22. (0,04 g Salvarsan pro kg in 0,045 % iger Lösung.)

Kaninchen, Gewicht 2,6 kg, hat vor 6 und vor 2 Stunden 1 und 1/2 ccm Cantharidinlösung (0,5:100) subkutan bekommen. Das Tier ist kurzatmig und macht einen kranken Eindruck. Urin: Eiweiß +, mikroskopisch; reichlich rote Blutkörperchen. Blutdruck in der linken A. carotis, linke Niere im Onkometer, Blasenkanüle.

| | Zeit Stde. | Min. | Blutdruck mm Hg | Nierenvolumen mm | Harntropfen in 5 Min. |
|---|---|---|---|---|---|
| Beginn | 5 | 15 | 42 | ± 0 | — |
| Sensibl. Reiz | 5 | 20 | 74 | — 17 | — |
| | | | 40 | ± 0 | — |
| Adrenalin | 5 | 23 | 110 | — 18 | — |
| | | | 42 | ± 0 | — |
| Kochsalz | 5 | 30 | 44 | + 10 | — |
| | | | 56 | + 15 | 12 |
| | | | 52 | ± 0 | — |
| 0,1 Salvarsan | 5 | 40 | 62 | + 20 | 7 |
| in 220 ccm | bis | | 52 | + 30 Kleine | 8 |
| | | | 48 | + 34 Pulse | 7 |
| | 6 | 0 | 26 | + 27 | 8 |
| | 6 | 3 | 23 | + 25 | — |
| Sensibl. Reiz | 6 | 5 | 28 | + 16 | — |
| | | | 22 | + 23 | 3 |
| Adrenalin | 6 | 11 | 27 | + 16 | — |
| | | | 22 | + 22 | 3 |
| Kochsalz | 6 | 20 | 22 | + 34 | 4 |
| | | | 20 | + 30 | — |
| Schlußdruck | 6 | 30 | 20 | Niere sinkt bei Verblutung nicht | Urin: Eiweiß +, mikr.: Epithel., massenhaft rote Blutkörperchen, granul. Zyl. |

Anatomischer Befund: Nieren.

Die Epithelien der Hauptstücke, besonders die distalen Abschnitte derselben, zeigen eine geringe trübe Schwellung. Im Lumen einiger Hauptstücke finden sich feine körnige Massen. Die Glomeruli sind mäßig blutreich, ohne Kernschwellung. In einzelnen Kapselräumen finden sich geronnene Massen und in einigen Sammelröhren ganz vereinzelte rote Blutkörperchen.

Versuch 20 und 22 demonstrieren das Verhalten der Niere bei dem mit Cantharidin vergifteten Tier und den Einfluß des Salvarsans auf diese Form der Nephritis, welche Schlayer und Hedinger als vaskuläre bezeichnen. Versuch 20 stellt einen Fall von leichter, eben

beginnender, Versuch 22 von schwerer Cantharidinnephritis dar. In Versuch 20 sind die physiologischen Reize vor der Salvarsaninfusion normal, während der Salvarsaninfusion treten Blutdrucksenkung und Nierenkontraktion ein. Die Salvarsandosis pro Kilogramm war 0,06 g in 60 ccm, also sehr gering. Die physiologischen Reize nach der Salvarsaninfusion fallen noch positiv, aber im ganzen schwächer aus. Der Schlußdruck ist 10 mm niedriger als der Anfangsdruck. Im Urin finden sich pathologische Bestandteile, vor allem rote Blutkörperchen, der anatomische Befund an den Nieren ist gering. Es geht aus diesem Versuche hervor, daß das Salvarsan in seiner Eigenschaft als Kapillargift schon in kleinen Dosen auch bei leichter, vaskulärer Nephritis auf Blutdruck und Nierenfunktion einen, wenn auch geringen, schädigenden Einfluß ausüben kann. Viel deutlicher kommt dieser Einfluß des Salvarsans in Versuch 22 zum Ausdruck, obwohl hier die Dosis (0,04 g Salvarsan pro kg in 88 ccm) noch kleiner gewählt worden war. Der Anfangsdruck ist bei dem schwerkranken Tier sehr niedrig (42 mm Hg). Die physiologischen Reize lösen, entsprechend den Schlayerschen Beobachtungen, wesentlich geringere dilatatorische und kontrahierende Effekte am Nierenvolumen aus, auch die diuretische Wirkung steht weit hinter der Norm zurück. Der Blutdruckabfall am Schluß der Salvarsaninfusion ist sehr beträchtlich. Auffallend ist die Dilatation der Niere bei sehr geringer Diurese. Adrenalin und sensibler Reiz können nach der Salvarsaninfusion kaum eine Reaktion ausüben, Kochsalz bewirkt eine minimale Diurese und Nierendilatation. Der Schlußdruck beträgt nur 20 mm Hg, bei der Verblutung sinkt die Niere nicht. Im Urin finden sich Eiweiß, massenhaft rote Blutkörperchen und granulierte Zylinder, der anatomische Befund ist im Vergleich hierzu gering. Bemerkenswert im Verhalten des Nierenvolumens ist der Anstieg während der Salvarsaninfusion. Die gesunde Niere kontrahierte sich stets gegen Schluß der Infusion. Weiterhin tritt auf Kontraktionsreiz im Anschluß an eine initiale Senkung stets eine Dilatation ein. Letztere Beobachtung steht im Einklang mit den Feststellungen von Schlayer und Hedinger bei den finalen Stadien der Cantharidinnephritis. Die schwere vaskuläre Nephritis, welche in diesem Versuch experimentell durch Cantharidin erzeugt war, erweist sich demnach als äußerst empfindlich gegen ein Gift, das seinen Angriffspunkt ebenfalls an den Gefäßen hat. Schon kleinste Salvarsandosen in starker Verdünnung bewirken eine schwere Läsion des funktionellen Verhaltens der Niere. Hand in Hand damit geht eine sehr beträchtliche Senkung des Blutdrucks.

Versuch 19. (0,048 g Salvarsan pro kg in 0,0625 %iger Lösung.)

Kaninchen, Gewicht 2,1 kg, hat vor 3 Tagen 1/2 ccm Kal. chrom.-Lösung (2:15) subkutan bekommen. Das Tier ist matt und apathisch, frißt schlecht, hat keinen Urin gelassen. Temperatur normal, Blase voll; Urin: 4 1/2 ‰ Eiweiß nach Esbach. Mikroskopisch: massenhaft hyaline und granulierte Zylinder, Epithelien, Leukocyten, keine roten Blutkörperchen. Blutdruck in der linken A. carotis, linke Niere im Onkometer, Blasenkanüle.

| | Zeit Stde. | Min. | Blutdruck mm Hg | Nierenvolumen mm | Harntropfen |
|---|---|---|---|---|---|
| Beginn | 6 | 00 | 74 | ± 0 | — |
| Sensibl. Reiz | 6 | 4 | 88 | — 20 | 3 |
| | | | 72 | ± 0 | — |
| Adrenalin | 6 | 10 | 134 | — 75 | — |
| Kochsalz | 6 | 14 | 54 | — 10 | 3 |
| | | | 70 | ± 0 Pulse | 7 |
| | 6 | 20 | 74 | + 22 größer | 5 |
| Kochsalz | 6 | 24 | 82 | + 12 | — |
| | | | 78 | + 16 | 5 |
| 0,1 Salvarsan in | 6 | 30 | 83 | ± 0 | 8 |
| 160 ccm | bis | | 76 | — 20 | 5 |
| | 6 | 50 | 74 | — 90 | 2 |
| | | | 72 | —120 | 2 |
| | 7 | 13 | 70 | —120 | — |
| Sensibl. Reiz | 7 | 14 | 86 | ? | 4 |
| | | | 74 | | — |
| Kochsalz | 7 | 21 | 74 | ± 0 | — |
| | | | 72 | + 10 | 7 |
| | 7 | 30 | 66 | + 5 | — |
| Adrenalin | 7 | 33 | 102 | — 10 | 6 |
| Schlußdruck | 7 | 40 | 69 | Niere sinkt bei Verblutung um 20 mm in einer Minute | Urin nicht ausreichend zur Untersuchung |

Anatomischer Befund: Nieren.

Die Epithelien der Hauptstücke sind meist geschwollen, teilweise nekrotisch. Manche Querschnitte von gewundenen Kanälchen bestehen nur aus körnigen, tropfigen, fädigen Massen, innerhalb deren keine Kerne erkennbar sind. Das Lumen dieser Kanälchen ist durch die sie ausfüllenden nekrotischen Protoplasmamassen verschlossen. In den Übergangsstücken zu den Henleschen Schleifen läßt der Prozeß nach. Die Glomeruli sind ohne deutliche Veränderungen, die Schlingen derselben sind meist blutreich. Die Kerne der Glomerulischlingen sind nicht deutlich geschwollen. Im Kapselraum einige Malpighische Körperchen und geringe Mengen geronnener

Flüssigkeit. Die Venen der Übergangszone vom Mark zur Rinde enthalten teilweise ziemlich reichlich Blut. Ganz vereinzelt finden sich kleine Blutungen im Gewebe.

Versuch 17. (0,04 g Salvarsan pro kg in 0,125 % iger Lösung.)

Kaninchen, Gewicht 2 kg, hat vor 4 Tagen 0,01 Sublimat subkutan bekommen. Das Tier ist etwas matt und frißt schlecht. Urin $^1/_2$‰ Eiweiß nach Esbach, mikroskopisch: reichlich hyaline und vereinzelt granulierte Zylinder, Epithelien, Leukocyten. Blutdruck in der linken A. carotis, linke Niere im Onkometer, Blasenkanüle.

| | Zeit Stde. | Min. | Blutdruck mm Hg | Nierenvolumen mm | Harntropfen in 5 Min. |
|---|---|---|---|---|---|
| Beginn | 3 | 50 | 77 | ± 0 | — |
| Sensibl. Reiz | 4 | 4 | 116 | — 13 | 1 |
| | | | 78 | ± 0 | — |
| Adrenalin | 4 | 10 | 150 | — 60 | 1 |
| | | | 80 | ± 0 | 6 |
| Kochsalz | 4 | 26 | 76 | + 40 | 9 |
| | | | 78 | ± 0 | 6 |
| 0,08 Salvarsan | 4 | 34 | 70 | + 30 | — |
| in 65 ccm | bis | | 73 | + 44 | 11 |
| | 4 | 41 | 85 | + 44 | — |
| | 4 | 42 | 61 | ± 0 | — |
| | 4 | 43 | 42 | — 8 | — |
| Adrenalin | 4 | 44 | 30 | — 23 | — |
| | | | 30 | — 43 | — |
| Kochsalz | 4 | 46 | 30 Kleine | — 50 | 11 |
| | | | 26 Pulse | — 39 | — |
| Schlußdruck | 4 | 48 | 24 | Niere sinkt bei Verblutung um 15 mm in einer Min. | Urin: Eiweiß +, Mikroskop. hyaline Zyl., vereinz. rote Blutkörp., Epithelien. |

Anatomischer Befund: Nieren.

In den Schnitten findet sich eine mäßig starke trübe Schwellung der Epithelien der gewundenen Harnkanälchen. In vielen Hauptstücken und den anschließenden Übergangsstücken zu den Henleschen Schleifen ausgedehnte Nekrose und Verkalkung der Epithelien vorhanden. In Henleschen Schleifen und Sammelröhren finden sich reichlich Zylinder. Glomeruli teilweise blutreich, füllen den Kapselraum meist aus.

Versuch 19 und 17 sind Beispiele für den Einfluß des Salvarsans auf die experimentelle tubuläre Nephritis. Es ist angebracht, Versuch 19 und

22 in Vergleich miteinander zu setzen. Das Verhalten des Blutdrucks und der Niere nach Salvarsaninfusion bei schwerer vaskulärer Nephritis ist oben eingehend beschrieben. In Versuch 19 wurde pro Kilogramm 0,048 g Salvarsan in 77 ccm gegeben, also eine Dosis, welche ziemlich der in Versuch 22 entspricht. Der Anfangsdruck ist trotz des Bestehens einer schweren Nephritis, im Gegensatz zu Versuch 22, nicht erniedrigt. Die Kontraktionsfähigkeit der Niere ist vollkommen intakt, die Dilatation und die Diurese sind auf Kochsalz vermindert, wie dies dem Grade der Chromnephritis auf Grund der Schlayerschen Untersuchungen entspricht. Die Salvarsaninfusion ruft eine unbedeutende Blutdrucksenkung und starke Nierenkontraktion hervor, die Diurese ist gering. Sensibler Reiz und Adrenalin vermögen den Blutdruck ausgiebig zu beeinflussen, auch der kontrahierende Effekt stellt sich an der Niere noch ein, Kochsalz bewirkt geringe Dilatation mit Vergrößerung der Pulse und schwache Diurese. Der Schlußdruck ist nur einige Millimeter tiefer als der Anfangsdruck, bei der Verblutung sinkt die Niere deutlich ab. Der Urin- und anatomische Befund sind viel ausgesprochener als in Fall 22. Aus dieser Beobachtung erhellt, daß sich die schwere tubuläre Nephritis für kleine Salvarsandosen weit weniger empfindlich zeigt, als die schwere vaskuläre. In Versuch 17 wurde eine Sublimatnephritis experimentell erzeugt, welche in ihrem funktionellen Verhalten der Chromnephritis analog ist. Die Dosierung entsprach ziemlich der in den früheren Versuchen 19 und 22, pro Kilogramm 0,04 g Salvarsan, allerdings in doppelt so starker Konzentration (0,125 %ig). Die blutdruckherabsetzende Wirkung tritt hier viel deutlicher und schneller in Erscheinung. Adrenalin vermag den Blutdruck nach der Salvarsaninfusion nicht mehr zu heben, die Kontraktionsfähigkeit der Niere ist noch vorhanden. Kochsalz bewirkt eine kaum erkennbare Dilatation der stark kontrahierten Niere und sehr schwache Diurese. Der Schlußdruck ist beträchtlich herabgesetzt, bei der Verblutung sinkt die Niere noch um 15 mm. Urin- und anatomischer Befund sind typisch für Sublimatnephritis. Es hat den Anschein, als ob die tubuläre Sublimatnephritis sich gegen Salvarsan anders verhielte als die im vorhergehenden beschriebene Chromnephritis. Man muß aber bei der Beurteilung in Betracht ziehen, daß die Konzentration der Salvarsanlösung, welche bei dem mit Sublimat vergifteten Tier zur Anwendung kam, eine doppelt so starke war. Dann dürfte es wahrscheinlicher sein, daß der Unterschied der Konzentration der Lösung das ausschlaggebende Moment darstellt und kein prinzipieller Unterschied zwischen diesen beiden, einer Gruppe angehörenden Nephritiden besteht. Schon bei den Normalversuchen habe ich ja darauf

hingewiesen, um wieviel intensiver die blutdruckherabsetzende Wirkung ausfällt, wenn bei gleichbleibender Salvarsandosis pro Kilogramm die Konzentration erhöht wird.

### f) Salvarsan und herzkranke Tierē.

Versuch 23. (0,06 g Salvarsan pro kg in 0,083 $^0/_0$ iger Lösung.)

Gesundes Kaninchen, Gewicht 2,3 kg. Vor 25 Tagen war nach dem Vorgang von Stadler experimentell eine Tricuspidalinsuffizienz erzeugt worden. Positiver Venenpuls, systolisches Geräusch über dem Sternum. Operationswunde per I geheilt. Das Tier ist munter. Im Urin hin und wieder Spuren Eiweiß, mikroskopisch: o. B. Blutdruck in der linken A. carotis, linke Niere im Onkometer.

| | Zeit Stde. | Min. | Blutdruck mm Hg | Nierenvolumen mm |
|---|---|---|---|---|
| Beginn | 3 | 4 | 69 | ± 0 |
| Sensibl. Reiz | 3 | 8 | 110 | — 5 |
| | | | 69 | ± 0 |
| Adrenalin | 3 | 15 | 130 | — 48 |
| | | | 68 | ± 0 |
| Kochsalz | 3 | 23 | 78 | + 60 |
| | | | 70 | + 30 |
| | | | 66 | ± 0 |
| 0,1 Salvarsan in | 3 | 35 | 66 | + 15 |
| 120 ccm | bis | | 60 | + 25 |
| | 3 | 55 | 54 | + 12 |
| | 3 | 58 | 48 | + 10 |
| Adrenalin | 4 | 23 | 105 | — 10 |
| | | | 48 | ± 0 |
| 0,04 Salvarsan in | 4 | 32 | 36 | + 5 |
| 50 ccm | 4 | 36 | 33 | + 15 |
| | 4 | 50 | 27 | ± 0 |
| Adrenalin | 4 | 51 | 25 | — 5 |
| Schlußdruck | 4 | 53 | 25 | Niere sinkt bei Verblutung um 20 mm in einer Minute |

Anatomischer Befund: Nieren.

Die Epithelien der gewundenen Kanälchen zeigen sehr geringe trübe Schwellung. Die Kerne der Epithelien sind gut färbbar. In einzelnen etwas weiten gewundenen Kanälchen finden sich geronnene Massen, ebensolche zylinderartige Massen finden sich in einzelnen Sammelröhren, stellenweise mit desquamierten Epithelien besetzt. In einzelnen Bowmanschen Kapseln findet sich eine geringe Menge geronnene Flüssigkeit. Die Glomeruli sind im ganzen mäßig blutreich. Myokard: mikroskopisch: o. B.

Herz: Rechtes Herz dilatiert; die Wand des rechten Ventrikels ist nahe der Herzklappe an zwei Stellen papierdünn; das mittlere Trikuspidalklappensegel ist abgerissen, an seiner Stelle finden sich feine flottierende Exkreszenzen. Die Sehnenfäden, welche von einem Papillarmuskel an die Klappe ziehen, sind defekt, einzelne weißliche Narben unterhalb der zerrissenen Klappe.

Versuch 27. (0,085 g Salvarsan pro kg in 0,083 %iger Lösung.)

Gesundes Kaninchen, Gewicht 2,35 kg. Vor 95 Tagen war nach den Angaben von Rombergs experimentell eine Aorteninsuffizienz erzeugt worden. Pulsus celer, diastolisches Geräusch über dem Sternum. Operationswunde per I geheilt, das Tier ist munter. Im Urin hin und wieder Spuren Eiweiß. Mikroskopisch: o. B. Blutdruck in der linken A. carotis, linke Niere im Onkometer, Blasenkantüle.

| | Zeit Stde. | Min. | Blutdruck mm Hg. | Nierenvolumen mm | Harntropfen in 5 Min. |
|---|---|---|---|---|---|
| Beginn | 4 | 2 | 78 | ± 0 | 7 |
| Sensibl. Reiz | 4 | 8 | 120 | — 15 | 7 |
| | | | 87 | ± 0 | 7 |
| Kochsalz | 4 | 14 | 100 | + 50 | 65 |
| | 4 | 25 | 84 | + 20 | 44 |
| Adrenalin | 4 | 27 | 160 | — 30 | 3 |
| | | | 78 | ± 0 | 7 |
| 0,1 Salv. in | 4 | 34 | 82 | ± 0 | — |
| 120 ccm | bis | | 93 | + 15 | 10 |
| | 4 | 44 | 97 | + 25 | 13 |
| Pause | | | 110 | + 40 | 55 in toto. |
| 0,1 Salv. in | 5 | 20 | 100 | + 27 | 52 |
| 120 ccm | 5 | 25 | 80 | ± 0 | — |
| Sensibl. Reiz | 5 | 27 | 121 | — 10 | 17 |
| | | | 84 | ± 0 | — |
| Adrenalin | 5 | 33 | 154 | — 15 | — |
| | | | 78 | ± 0 | — |
| | 5 | 40 | 75 | + 10 | — |
| 0,4 mg Strophanthin | 5 | 44 | 84 | ± 0 | — |
| | | | 102 | ± 0 | — |
| | | | 117 | ± 0 | — |
| Schlußdruck | 5 | 54 | 120 | Niere sinkt bei Verblutung um 50 mm in 1 Min. | Urin: Eiweiß +. Mikrosk.: hyaline Zyl. in größerer Anzahl, vereinzelte granul. Zyl. u. spärlich rote Blutkörperchen |

### Anatomischer Befund.

Herz: In der hinteren Aortenklappe ein Defekt, keine Auflagerungen, linker Ventrikel dilatiert und hypertrophisch. Am Papillarmuskel des linken Ventrikels weißliche fleckige Stellen.

Nieren: Die gewundenen Kanälchen (Hauptstücke) beider Nieren zeigen eine geringe Schwellung. In den Henleschen Schleifen und Sammelröhren finden sich geringe Mengen hyaliner und körniger Massen.

Herz: Die Muskelfasern sind in fleckweise auftretenden Herdchen etwas gequollen und von körniger Beschaffenheit, einzelne kleine Rundzellenherde.

Was die Beeinflussung des Blutdrucks durch das Salvarsan selbst anlangt, so ist bemerkenswert, daß das Tricuspidalinsuffizienztier nach der zweiten Infusion sehr schnell mit starker Blutdrucksenkung reagiert, welche auch durch Adrenalin nicht mehr behoben werden kann. Im Gegensatz dazu findet sich bei dem Aorteninsuffizienzkaninchen keine Blutdrucksenkung bis zum Schluß des Versuches. Adrenalin und Strophanthin können ihre volle Wirkung auch nach der Salvarsaninfusion entfalten.

---

## Literatur.


1. Hata, Chemotherapie der Spirillosen. Kongreß für innere Medizin 1910, S. 235.
2. Hoppe und Schreiber, Über die Behandlung der Syphilis und metasyphilitscher Erkrankungen mit dem neuen Ehrlich-Hataschen Arsenpräparat. Kongreß für innere Medizin 1910, S. 243.
3. Schwartz und Flemming, Beitrag zu den Untersuchungen über das Verhalten des Ehrlich-Hata-Präparates im Kaninchenkörper. Münch. med. Wochenschrift 1910, S. 2140.
4. Hering, Experimentelle Erfahrungen über die letale Dosis der sauren Lösung von Ehrlich-Hata 606. Münch. med. Wochenschrift 1910, S. 2620.
5. Castelli, Über Neosalvarsan. Ztschr. f. Chemotherapie. I. Teil, Originale, 1912, S. 321.
6. Camus, Paris médical 1910, Nr. 3.
7. Kionka, Über die Arsenikwirkung. Arch. intern. de Pharm. et de Thér. 1911.
8. Hoke und Riehl, Experimentelle Untersuchungen über die Beeinflussung des Kreislaufes und der Atmung durch das Salvarsan. Ztschr. f. exper. Pathol. u. Therap. Bd. 9, Heft 2, S. 332.
9. Czubalski, O fizyologicznem dziala niu salwarsanu. (Über die physiologische Wirkung des Salvarsan). Lwowski Tygodnik lek. 7, S. 549 ff., 1912.

10. Ricker und Knape, Mikroskopische Beobachtungen am lebenden Tier über die Wirkung des Salvarsans und Neosalvarsans auf die Blutströmung. Med. Klinik 8, 1912, S. 1275.

11. Kochmann, Die Toxizität des Salvarsans bei intravenöser Einverleibung nach Versuchen am Hund und Kaninchen. Münch. med. Wochenschr. 1912, S. 18.

12. Ullmann, Die Ausscheidungs- und Remanenzverhältnisse des Salvarsans in ihren Beziehungen zur Therapie. Wiener klin. Wochenschr. 1912, S. 159.

13. Morel, Mouriquand et Policard, Recherches expérimentales sur les agents chimiothérapiques action comparée du »606« et du sublimé (à doses toxiques) sur le foie et le rein. Journal de physiol. et de pathol. gén. 14, S. 798, 1912.

14. Saccone, Sulla climinazione e sul potere tossico del diossidiamidoarsenobenzolo. La riforma med. 28, S. 319, 1912.

15. Andreew, Über die pathologisch-anatomischen Veränderungen einiger Organe nach Vergiftung mit verschiedenen chemotherapeutischen Substanzen. Virchows Archiv Bd. 205, 1911, S. 263.

16. Schlasberg, Der Einfluß des Salvarsans auf die Nieren bei intravenösen Injektionen. Derm. Zeitschr. 19, 1912, S. 867.

17. Ehrlich, Die Salvarsantherapie. Rückblicke und Ausblicke. Münch. med. Wochenschr. 1911, S. 1.

18. Ehrlich, Über den jetzigen Stand der Salvarsantherapie mit besonderer Berücksichtigung der Nebenwirkungen und deren Vermeidung. Zeitschr. für Chemotherapie, I. Teil, Originale, 1912, S. 1.

19. Mohr, Über Nierenschädigungen durch Salvarsan. Med. Klinik 1911, S. 613.

20. Justi, Ein Fall von akuter Nephritis haemorrhagica bei intravenöser Salvarsaninjektion. Therap. Monatshefte 26, 1912, S. 264.

21. Busse und Merian, Ein Todesfall nach Neosalvarsaninfusion. Münch. med. Wochenschr. 1912, S. 2330.

22. Wahle, Zwei Fälle von Neosalvarsanvergiftung. Münch. med. Wochenschr. 1913, S. 334.

23. Géronne, Die intravenöse Therapie der Syphilis mit Ehrlich-Hata 606. Berl. klin. Wochenschr. 1910, S. 2231.

24. Ehrlich, Pro und kontra Salvarsan. Wien. med. Wochenschr. 1911, S. 18.

25. Martius, Über die lokalen Wirkungen von Ehrlich-Hata 606 (Salvarsan) am Orte der Injektion. Münch. med. Wochenschr. 1910, Nr. 51.

26. Sieskind, Das Verhalten des Blutdrucks bei intravenösen Salvarsaninjektionen. Münch. med. Wochenschr. 1911, S. 568.

27. Wechselmann, Über den gegenwärtigen Stand der Salvarsantherapie der Syphilis. Therapie der Gegenwart, Heft 11, 1912, S. 481.

28. Schlayer, Neuere klinische Anschauungen über Nephritis. Beihefte zur Med. Klinik, Heft 9, 1912.

29. Wechselmann, Über die Pathogenese der Salvarsantodesfälle. Berlin 1913, Urban und Schwarzenberg.

30. Böhm und Unterberger, Archiv für experiment. Pathol. und Pharmakol. Bd. 2, S. 89.

31. Pistorius, Archiv für experiment. Path. und Pharmakol. Bd. 16, S. 188.

32. Schmiedeberg, Grundriß der Pharmakologie. 6. Aufl., S. 507.

33. Magnus, Archiv für experiment. Path. und Pharmakol. Bd. 42, S. 250.

34. Schlayer und Hedinger, Experimentelle Studien über toxische Nephritis. D. Arch. f. klin. Med. Bd. 90, 1907, S. 1.

35. Schlayer und Takayasu, Untersuchungen über die Funktion kranker Nieren. D. Arch. f. klin. Med. Bd. 98, S. 17.

36. Stadler, Über die Massenverhältnisse des Kaninchenherzens bei experimentell erzeugter Tricuspidalinsuffizienz. D. Arch. f. klin. Med. Bd. 83, S. 71.

37. Hasenfeld und Romberg, Über die Reservekraft des hypertrophischen Herzmuskels und die Bedeutung der diastolischen Erweiterungsfähigkeit des Herzens. Arch. f. experim. Path. u. Pharmakol. Bd. 39, S. 333.

38. Kretschmer, Dauernde Blutdrucksteigerung durch Adrenalin und über den Wirkungsmechanismus des Adrenalins. Arch. f. experim. Path. und Pharmakol. 1907, Bd. 57, S. 423.

---

VIII.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Wien.

# Sind Schimmelpilze imstande aus Antimonverbindungen flüchtige Körper zu bilden?

Von

**E. von Knaffl-Lenz.**

---

Durch die Untersuchungen Gosios wurde einwandfrei festgestellt, daß gewisse Schimmelpilze aus löslichen und unlöslichen Arsenverbindungen, ja sogar aus metallischem Arsen selbst, flüchtige, in den größten Verdünnungen noch intensiv knoblauchartig riechende Körper bilden können (1). Als besonders geeignet erwies sich Penicillium brevicaule, mit dessen Hilfe noch ein millionstel Gramm arsenige Säure nachweisbar ist. [Abel und Buttenberg (2).] Biginelli (3) gelang es, durch Darstellung des Quecksilbersalzes die Verbindung als Arsindiäthyl $As\langle^{(C_2H_5)_2}_{H}$ zu charakterisieren. Maassen (4) zeigte ferner, daß die Reaktion nicht spezifisch für Arsen ist, sondern daß auch lösliche Selen- und Tellursalze durch Schimmelpilze und Bakterien in flüchtige Körper übergeführt werden. Die nahe Verwandtschaft des Antimons mit den oben erwähnten Elementen ließ die Möglichkeit einer ähnlichen Reaktionsfähigkeit des Antimons zu. Die Lösung dieser Frage erhielt noch ein besonderes Interesse dadurch, daß sich in Wien ein Fall einer chronischen Antimonvergiftung in einer Wohnung, in welcher sich mit Antimon gebeizte Seidentapeten befanden, ereignete.

Die folgenden Untersuchungen zeigen jedoch, daß flüchtige Antimonverbindungen durch Schimmelpilze nicht gebildet werden können.

## Experimenteller Teil.

Für die Versuche wurden Reinkulturen von Penicillium brevicaule in Uschinskylösung (5) verwendet, der 1 % Brechweinstein zugesetzt war. Die Pilze gediehen auf diesen Lösungen sehr gut. Die Versuchsanordnung war folgende: Sechs Literkolben wurden mit der antimonhaltigen Nährlösung zur Hälfte gefüllt und mit doppelt durchbohrten Korken armiert, durch welche ein längeres und ein kürzeres, nicht in die Flüssigkeit tauchendes, durch Watte leicht verschlossenes Glasrohr geschoben war. Nach dem Sterilisieren und Impfen mit Penicillium brevicaule wurden die Kolben durch Kautschukschläuche miteinander derart verbunden, daß die überstehende Luft durch ein auf 70—80° gehaltenes, mit konzentrierter Salpetersäure gefülltes Absorptionsgefäß gesaugt werden konnte.

Zur Bestimmung des Antimons diente ein kleiner Marsh-Apparat, dessen Gasentwicklungsgefäß nur 35 ccm Volumen besaß. Zur Gasentwicklung wurde eine absolut arsenfreie Kupfer-Zinklegierung (7) und 10—15 ccm arsenfreier 15 %iger Schwefelsäure (Merck) verwendet. Das aus dem Entwicklungskolben entweichende Gas wurde behufs Trocknung über kristallisiertes Chlorkalzium in eine 50 cm lange glühende Hartglasröhre von 1—1,5 mm Lumen geleitet. Um ein möglichst scharfes Absetzen des Spiegels zu erreichen, wurde das Rohr knapp hinter der Erhitzungsstelle mit einem schmalen Filtrierpapierstreifen umwickelt, auf welchen fortwährend kaltes Wasser tropfte. Das Ende des Rohres tauchte in eine Silbernitratlösung, wodurch die Schnelligkeit der Gasentwicklung kontrolliert und etwaiges Entweichen von unzersetztem Antimonwasserstoff an der Schwarzfärbung sofort bemerkt werden konnte. Mit Hilfe dieses Apparates lassen sich noch millionstel Gramme Antimon nachweisen (7).

Die Versuche selbst wurden so ausgeführt, daß die oben beschriebenen Kolben bis zum kräftigen Anwachsen der Kulturen verschlossen im Brutschrank verblieben. Hierauf wurde die überstehende Luft in sehr langsamem Strome durch auf 70—80° erwärmte Salpetersäure viele Stunden hindurchgeleitet, die Salpetersäure in einer Porzellanschale mit konzentrierter Schwefelsäure abgeraucht, mit Wasser verdünnt und in den Marshschen Apparat gebracht. Es zeigte sich nun in den Versuchen, daß mit dem im Handel befindlichen chemisch reinen Brechweinsteinpräparaten schon nach kurzer Einwirkung des Penicillium brevicaule die Reaktion positiv ausfiel. Da die Kulturen jedoch den für Arsendiäthyl charakte-

ristischen knoblauchartigen Geruch aufwiesen, lag der Verdacht nahe, daß die Antimonpräparate Spuren von Arsen enthielten und der Spiegel im Hartglasrohr nicht Antimon, sondern Arsen sei. Eine sichere Unterscheidung dieses Spiegels durch Natriumhypochlorid in der engen Kapillare war nicht möglich. Es wurden daher in einem folgenden Versuche die Kolben 14 Tage verschlossen stehen gelassen und hierauf 48 Stunden lang die überstehende Luft durch heiße Salpetersäure geleitet. Der mit verdünnter Schwefelsäure aufgenommene Rückstand der Salpetersäure wurde mit arsenfreier Kupfer-Zinklegierung versetzt, das entwickelte Gas durch eine Reihe von Absorptionsgefäßen langsam geleitet, die mit Silbernitrat beschickt waren. Bekanntlich zersetzen sowohl Arsenwasserstoff als auch Antimonwasserstoff Silbernitrat. Ersterer reduziert dasselbe zu Silber und wird selbst zu arseniger Säure oxydiert, die in Lösung geht, während letzterer unter Bildung eines aus Antimonsilber bestehenden Niederschlags reagiert. Falls Antimon in die Salpetersäure übergegangen wäre, müßte der Niederschlag antimonhaltig und arsenfrei sein. Dieser Niederschlag wurde daher gewaschen, in Salpetersäure gelöst, die Lösung mit Salzsäure versetzt, vom ausgeschiedenen Chlorsilber getrennt, unter Zusatz von Schwefelsäure abgeraucht und im Marshschen Apparat untersucht. Es konnten jedoch nicht die geringsten Spuren eines Spiegels erhalten werden.

Die mit Antimonsilber analog angestellten Versuche gaben noch in äußerst hohen Verdünnungen deutliche Spiegel.

Auch die chemisch reinen Brechweinsteinpräparate von Merck und Kahlbaum gaben mit dem äußerst empfindlichen Arsenreagens von Bettendorff (8) (Zinnchlorür in konzentrierter Salzsäure) eine Braunfärbung, sie waren also ebenfalls arsenhaltig. In den weiteren Versuchen wurde daher ein absolut arsenfreies Brechweinsteinpräparat verwendet, das folgendermaßen dargestellt wurde.

Chemisch reines metallisches Antimon (Kahlbaum) wird in arsenfreiem Königswasser gelöst und wiederholt mit konzentrierter Salzsäure abgeraucht, um allfälliges Arsen in das flüchtige Arsentrichlorid überzuführen. Das gebildete Antimontrichlorid wird durch Zusatz von Natronlauge als Antimonoxyd gefällt, filtriert, gewaschen und durch Kochen mit Weinstein in Antimonylkaliumtartrat übergeführt. Selbst größere Mengen (10 g) dieses so gewonnenen Präparates geben mit Bettendorffs Reagens auch beim Erhitzen keine Braunfärbung. Das Präparat ist daher als absolut arsenfrei zu bezeichnen.

Die mit diesem Brechweinstein den früheren analog ausgeführten

Versuche ergaben selbst nach sechsmonatigem Stehen nicht einmal Spuren von flüchtigen Antimonverbindungen.

Auch andere Schimmelpilze, wie Mucor mucedo und Penicillium glaucum, waren nicht imstande flüchtige Antimonverbindungen freizumachen.

Aus diesen Versuchen läßt sich jedoch nicht absolut der Schluß ziehen, daß Antimon sich in dieser Hinsicht ganz anders verhält wie die ihm chemisch so nahestehenden Elemente Arsen, Selen und Tellur. Die analoge Antimonverbindung, Antimondiäthyl, ist nicht bekannt. Antimontriäthyl und -trimethyl haben einen hohen Siedepunkt (158° bzw. 100°), sind daher nicht sehr flüchtig, und sind so leicht oxydabel, daß sie sich an der Luft entzünden. Es könnten sich diese Verbindungen daher doch wohl bilden, würden aber gleich nach der Bildung durch Oxydation in nichtflüchtige Körper übergeführt werden und entziehen sich daher dem Nachweise in der überstehenden Luft.

Die Möglichkeit einer chronischen Antimonvergiftung durch flüchtige Antimonverbindungen erscheint daher ausgeschlossen.

---

## Literatur.

1. Gosio, Rivista d'igiene e sanita publica 1892, S. 201 und 261.
2. Abel und Buttenberg, Zeitschrift für Hygiene und Infektionskrankheiten 1899, Bd. 52, S. 449.
3. Biginelli, Ref. nach dem chemischen Zentralblatt 1900, II, S. 1067.
4. Maaßen, Arbeiten aus dem kgl. Gesundheitsamt 1902, Bd. 18, S. 475.
5. Uschinsky, Zentralblatt für Bakteriologie, Bd. 14, 1893, S. 316.
6. Hefti, Inaug.-Diss. Zürich 1907.
7. Levaditi et E. v. Knaffl-Lenz, Bulletin de la Société de Pathologie exotique 1909, Tome II, No. 7.
8. Nach Treadwell, Analytische Chemie Bd. I, S. 207.

IX.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Freiburg i. B.

# Pharmakologische Untersuchungen über das Colchicin und seine Derivate.

Von

**Hermann Fühner.**

(Mit 4 Kurven.)

---

Es steht heute wohl unzweifelhaft fest, daß die Herbstzeitlose und ihr wirksamer Bestandteil, das Colchicin, imstande sind, den akuten Gichtanfall günstig zu beeinflussen. Worauf aber diese Wirkung des Colchicins beruht, ob sie eine rein nervöse ist, ob die abführende oder die cholagoge Wirkung dabei eine Rolle spielen oder ob in erster Linie eine Beeinflussung des Stoffwechsels in Betracht kommt, wissen wir nicht. Als ein Weg, hier weiter in der Erkenntnis vorzudringen, erscheint es mir, Derivate des Colchicins klinisch zu prüfen, denen eine oder die andere Wirkung der Muttersubstanz fehlt.

Colchicinderivate, welche dem Colchicin chemisch noch sehr nahe stehen, dabei aber viel weniger giftig sind, kennen wir schon seit langer Zeit durch die chemischen und pharmakologischen Untersuchungen von Zeisel[1]) und Paschkis[2]). Daß diese Produkte klinisch geprüft wurden, ist mir nicht bekannt. Vielleicht veranlaßt nachstehende Publikation eine klinische Untersuchung nicht nur der älteren, sondern auch einiger von Windaus[3]) neu dargestellter Col-

---

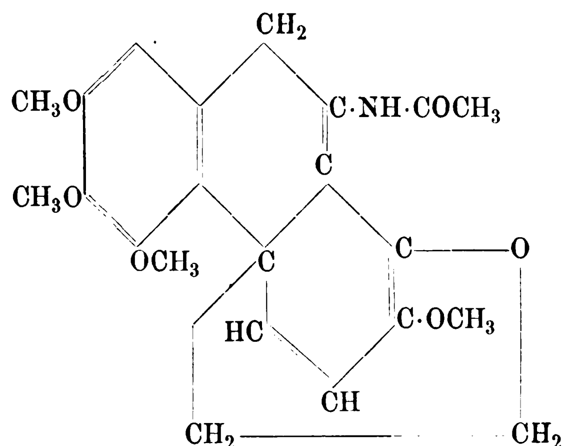
1) S. Zeisel, Über das Colchicin. Wiener Monatshefte für Chemie Bd. 4, S. 162 (1883), Bd. 7, S. 557 (1886) und Bd. 9, S. 1 und 865 (1888).

2) H. Paschkis, Pharmakologische Untersuchungen über das Colchicin. Wiener medizin. Jahrbücher 1883, S. 257 und Jahrgang 1888, S. 569.

3) A. Windaus, Untersuchungen über Colchicin. I. und II. Sitzungsber. der Heidelberger Akademie der Wissenschaften. Mathemat.-naturw. Klasse. Jahrg. 1910, 2. Abhandlung und Jahrg. 1911, 2. Abhandlung.

chicinabkömmlinge, über die ich orientierende Tierversuche angestellt habe. Genauer prüfte ich bisher nur das schon vor langer Zeit von Zeisel[1]) durch Oxydation des Colchicins mit Kaliumbichromat und Schwefelsäure erhaltene Oxycolchicin, welches wegen seiner Beziehungen zum Oxydicolchicin Jacobjs pharmakologisch weitgehendes Interesse besitzt. Dieses Produkt, wie auch die andern zu erwähnenden Colchicinderivate verdanke ich meinem Kollegen Windaus.

Durch die früheren Untersuchungen von Zeisel, namentlich aber durch z. T. noch nicht publizierte Arbeiten von Windaus ist die chemische Konstitution des Colchicins fast restlos aufgeklärt. Nach Windaus ist die wahrscheinlichste Formel für das Colchicin ($C_{22}H_{25}O_6N$) die folgende:

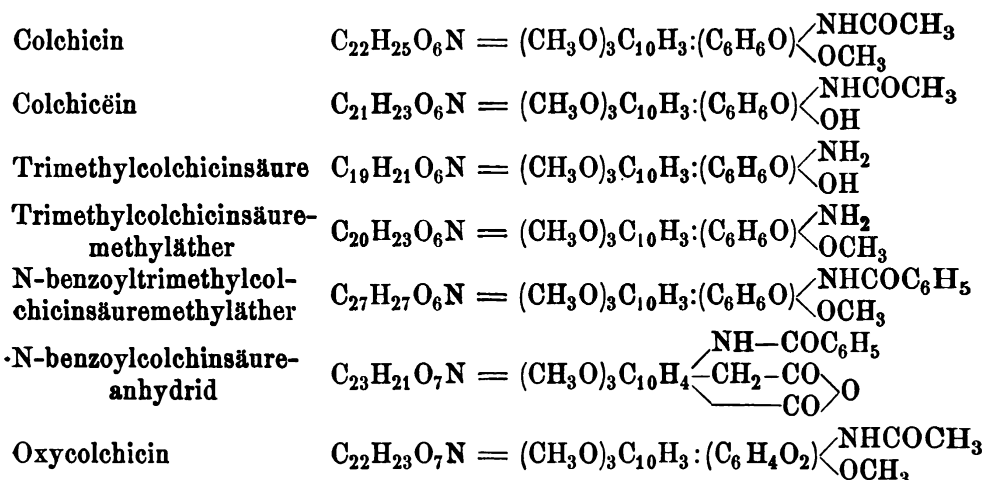



Das Colchicin enthält einen teilweise reduzierten Naphtalinring mit einer azetylierten primären Aminogruppe und drei einander benachbarten Methoxylgruppen. Außerdem ist eine vierte leicht verseifbare Enolmethoxylgruppe vorhanden. Bei der Verseifung dieser letzteren durch Kochen mit verdünnten Mineralsäuren spaltet sich Methylalkohol ab und es entsteht das Colchicëin, welches auf Grund der freien Hydroxylgruppe saure Eigenschaften besitzt und sich leicht in Alkalien, schwer in heißem Wasser löst, aus dem es sich beim Abkühlen kristallinisch abscheidet. Colchicëin zerfällt bei weiterem Erhitzen mit Säuren in Essigsäure und Trimethylcolchicinsäure. Durch Methylierung kann aus dieser Säure ein dem Colchicin wieder näherstehender Methyläther gewonnen werden, der weiterhin durch Benzoylierung ein Produkt liefert, welches

1) Privatmitteilung von Herrn Prof. Zeisel an Herrn Prof. Windaus.

sich vom Colchicin nur durch den Benzoylrest an Stelle des Azetylrestes unterscheidet. Neben diesen Produkten prüfte ich auch ein durch stärkere Oxydation mit Kaliumpermanganat in alkalischer Lösung aus der N-benzoyltrimethylcolchicinsäure erhaltenes Derivat, das N-benzoylcolchinsäureanhydrid und endlich noch das durch Oxydation mit Chromsäure aus dem Colchicin entstehende Oxycolchicin.

Die folgenden Formelbilder veranschaulichen die Beziehungen der verschiedenen geprüften Substanzen zu einander:



| | |
|---|---|
| Colchicin | $C_{22}H_{25}O_6N = (CH_3O)_3C_{10}H_3{:}(C_6H_6O)\langle{}^{NHCOCH_3}_{OCH_3}$ |
| Colchicëin | $C_{21}H_{23}O_6N = (CH_3O)_3C_{10}H_3{:}(C_6H_6O)\langle{}^{NHCOCH_3}_{OH}$ |
| Trimethylcolchicinsäure | $C_{19}H_{21}O_6N = (CH_3O)_3C_{10}H_3{:}(C_6H_6O)\langle{}^{NH_2}_{OH}$ |
| Trimethylcolchicinsäuremethyläther | $C_{20}H_{23}O_6N = (CH_3O)_3C_{10}H_3{:}(C_6H_6O)\langle{}^{NH_2}_{OCH_3}$ |
| N-benzoyltrimethylcolchicinsäuremethyläther | $C_{27}H_{27}O_6N = (CH_3O)_3C_{10}H_3{:}(C_6H_6O)\langle{}^{NHCOC_6H_5}_{OCH_3}$ |
| N-benzoylcolchinsäureanhydrid | $C_{23}H_{21}O_7N = (CH_3O)_3C_{10}H_4\langle{}^{NH-COC_6H_5}_{-CH_2-CO,\ -CO}\rangle O$ |
| Oxycolchicin | $C_{22}H_{23}O_7N = (CH_3O)_3C_{10}H_3{:}(C_6H_4O_2)\langle{}^{NHCOCH_3}_{OCH_3}$ |

Meine bisher an diesen Substanzen vorgenommenen Untersuchungen erstrecken sich in der Hauptsache auf die vergleichende Feststellung ihrer Giftigkeit gegenüber dem Colchicin. Eine spätere eingehendere Prüfung ist beabsichtigt.

## Colchicin.

Nach den Untersuchungen von Jacobj [1]), welcher im Gegensatz zu früheren Autoren die Wirkung des chemisch reinen Colchicins prüfte, ist dasselbe für Frösche sehr wenig giftig. Dosen von 50 mg und darüber in frisch hergestellter Lösung Fröschen injiziert, lähmen diese zwar vorübergehend, aber nach einigen Stunden erholen sie sich wieder und bleiben nach Jacobj dauernd normal. Die Resistenz der Frösche reinem Colchicin gegenüber ist aber, wie ich neuerdings [2])

1) C. Jacobj, Pharmakologische Untersuchung über das Colchicumgift. Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol., Bd. 27, S. 129 (1890).

2) H. Fühner, Über den toxikologischen Nachweis des Colchicins. Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol., Bd. 63, S. 365 (1910).

fand und wie Y. Sanno[1]) bestätigt hat, nur eine relative, vom Gesundheitszustand der Versuchstiere und namentlich von ihrer Temperatur abhängig. Schon bei sommerlicher Zimmertemperatur sterben Frösche nach genannten Dosen auch des reinsten Colchicins an zunehmender zentraler Lähmung, allerdings oft erst nach mehreren Wochen. Hingegen sind im Thermostaten bei etwa 30° gehaltene Wasserfrösche dem Gifte gegenüber so empfindlich, daß schon Bruchteile eines Milligramms im Verlaufe einiger Tage tödlich sind. Bemerkenswert für das reine Colchicin ist die Tatsache, daß es die von früheren Autoren an Fröschen beschriebenen Krämpfe nicht hervorbringt. Diese, sowie eine veratrinähnliche Muskelwirkung, sind nach Jacobj durch Verunreinigung der Präparate mit Oxydicolchicin bedingt, in welches die reine fast farblose Substanz beim Stehen an Luft und Licht allmählich unter Gelbfärbung übergeht.

Von höheren Wirbeltieren sind Katzen dem Gifte gegenüber am empfindlichsten. An solchen stellte ich in erster Linie meine vergleichenden Versuche mit den Derivaten an. Die tödliche Dose pro Kilo Katze ist bei subkutaner Applikation nach Jacobjs und meinen Beobachtungen 0,5—1 mg. Der Tod erfolgt bekanntlich unter Erscheinungen des Brechdurchfalls erst nach mehreren Stunden, und diese Latenzzeit kann auch durch sehr hohe Dosen nicht aufgehoben werden.

Kaninchen ertragen viel größere Colchicinmengen. Für mittelgroße Tiere gibt Jacobj als tödliche Dose bei subkutaner Applikation 7 mg an. Per os ertragen dieselben nach meinen Erfahrungen bedeutend mehr. Bei einem Tier von $1^1/_2$ kg machte die mit der Schlundsonde in wässeriger Lösung beigebrachte Menge von 30 mg kaum Darmerscheinungen; erst die Menge von 100 mg tötete dasselbe unter Erzeugung von Durchfällen.

Der Mensch soll per os Gaben bis zu 50 mg Colchicin ertragen können. Doch sind Vergiftungsfälle mit tödlichem Ausgang schon nach der Menge von 3 mg beobachtet worden. Die therapeutischen Dosen für das kristallisierte, d. h. 30% Kristallchloroform enthaltende Produkt betragen 1—3 mg. Vom amorphen Handelsprodukt sind die Dosen entsprechend zu verringern.

## Colchicëin.

Das Colchicëin, welches an Stelle der leichtverseifbaren Methoxylgruppe des Colchicins eine freie Hydroxylgruppe besitzt, ist

1) Y. Sanno, Über den Einfluß der Temperatur auf die Giftempfindlichkeit des Frosches. Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol., Bd. 65, S. 332 (1911).

nach der Untersuchung von Paschkis an Hunden bedeutend weniger giftig, als das Colchicin. Wegen der Schwerlöslichkeit des Produktes in Wasser verwandte ich zu meinen Versuchen verdünnte Sodalösung zur Auflösung. Nach Dosen von 10 mg sah ich an Wasserfröschen von 50 g keine Wirkung. Die Tiere blieben dauernd normal. Subkutane Injektion dieser Lösung in Mengen von 10—25 mg hatte an Katzen von etwa 2 kg keine Wirkung.

### Trimethylcolchicinsäure.

Die Trimethylcolchicinsäure besitzt neben der freien Hydroxylgruppe des Colchicëins eine freie Aminogruppe. Sie ist darum in Alkalien und Säuren löslich. Das Produkt wurde von dem früheren Untersucher Paschkis und mir als salzsaures Salz in wässeriger Lösung verwandt. Paschkis bemerkt jedoch, daß die Substanz auch in schwach alkalischer Lösung dieselben Wirkungen besitzt, wie in der erstgenannten. Beim Frosche bewirkt das Präparat nach Paschkis zunächst Krämpfe und Muskelzuckungen, später teilweise zentrale Lähmung. Dosen von 10 mg haben ausgesprochene Herzwirkung: Man beobachtet Pulsverlangsamung und vorübergehende diastolische Stillstände. Dosen von 20 mg sind tödlich im Verlauf weniger Stunden, wobei das Herz diastolisch stillsteht. Auch an Hunden ist das Produkt nach diesem Autor viel giftiger, wie das Colchicëin, eine Beobachtung, welche ich an Katzen bestätigen kann. Die beim Colchicëin unwirksame Dose von 25 mg verursacht hier Brechdurchfall, von welchem sich die Tiere aber wieder erholen.

### Trimethylcolchicinsäuremethyläther.

Es war zu erwarten, daß man durch Methylierung der Hydroxylgruppe der Trimethylcolchicinsäure wieder zu einem Produkte von erhöhter Giftigkeit gelangen werde, was in der Tat der Fall ist. Der Methyläther ist in Wasser schwer löslich und wurde deshalb unter Zusatz von etwas Alkohol in Lösung gebracht. Einer Katze von 2 kg wurde die für das Colchicin sicher tötliche Menge von 3 mg beigebracht. Nach einigen Stunden trat bei dem Tier Brechdurchfall auf, es erholte sich aber im Verlaufe der nächsten Tage wieder, und auch die später gegebene doppelte Dose von 6 mg erwies sich als nicht tödlich. Die tödliche Dose wurde nicht bestimmt, dürfte aber etwa 10 mg für Katzen von 2 kg Gewicht betragen. Die Giftigkeit dieses Produktes ist ungefähr fünfmal geringer, wie die des Colchi-

cins, was auffallend erscheint: Man sollte erwarten, daß dieser Substanz mit der freien Aminogruppe an Stelle der azetylierten Gruppe stärkere Giftwirkung zukommt. Die schwächere Wirkung hängt vielleicht mit der schlechteren Wasserlöslichkeit des Produktes zusammen.

### N-benzoyltrimethylcolchicinsäuremethyläther.

Die freie Aminogruppe des vorhergehenden Produktes ist bei diesem benzoyliert. Dasselbe unterscheidet sich, wie schon oben erwähnt, vom Colchicin durch den Benzoylrest an Stelle des Azetylrestes. Durch die Benzoylierung ist die Giftigkeit des vorhergehenden Produktes in gesetzmäßiger Weise wieder verringert worden. 3 mg dieser Substanz, einer Katze von 2 kg in verdünnt-alkoholischer Lösung unter die Rückenhaut injiziert, zeigten keine Wirkung im Verlauf von vier Beobachtungstagen, hingegen bekam dasselbe Tier nach der Dose von 25 mg sechs Stunden nach der Injektion Brechdurchfall und war nach acht Stunden tot. Die Sektion ergab den für Colchicin charakteristischen Magen- und Darmbefund. Dieses Benzoylprodukt ist, nach dem Versuch an der Katze zu urteilen, etwa zehnmal weniger giftig als das Azetylprodukt, das Colchicin.

### N-benzoylcolchinsäureanhydrid.

Nachdem sich das vorhergehende N-benzoylderivat des Colchicins als nicht ungiftig erwiesen hatte, erschien es von Interesse, ein anderes N-benzoylprodukt zu prüfen, welches durch Permanganatoxydation weiter abgebaut ist, ein inneres Anhydrid zwischen einer Karboxyl- und einer Phenolhydroxylgruppe darstellt und noch den teilweise reduzierten Naphtalinring mit drei Methoxylgruppen enthält. Dieses Produkt besitzt, an Katzen geprüft, in großen Dosen noch die Magen-Darmwirkung des Colchicins, doch sind auch Dosen von 50 mg nicht tödlich. Auffällig ist nach subkutaner Injektion des mit Soda in Lösung gebrachten Produktes die sehr spät, manchmal erst nach 24 Stunden, auftretende Wirkung.

### Oxycolchicin.

Durch Oxydation mit Chromsäure oder Kaliumbichromat und Schwefelsäure läßt sich aus dem Colchicin ein sehr beständiges gut kristallisierendes, fast farbloses Produkt, das Oxycolchicin, erhalten, in welchem in einer $CH_2$-Gruppe des in der Formel gezeichneten

sauerstoffhaltigen Ringes der Wasserstoff durch Sauerstoff ersetzt ist. Das Produkt löst sich wenig in Wasser, besser in Alkohol. Zu den Versuchen wurde die alkoholische Lösung mit Wasser verdünnt.

Dieses Produkt ist für Frösche, im Gegensatz zum Colchicin auch in kleinen Dosen giftig und verursacht Krämpfe und Veränderung der Muskelzuckung ähnlich dem Oxydicolchicin Jacobjs.

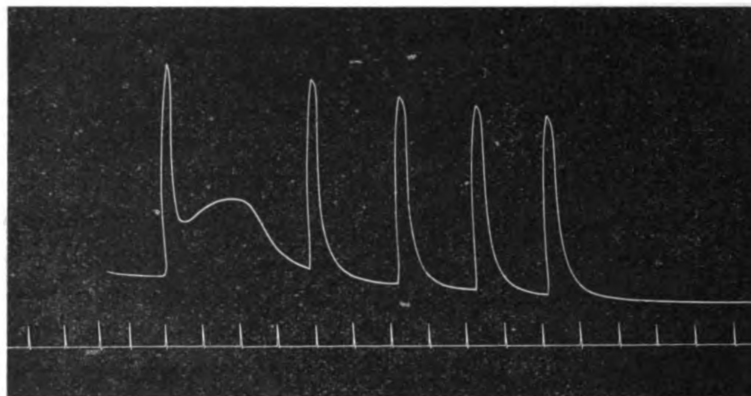


Fig. 1. Rana fusca. (Warmfrosch). 5 mg Oxycolchicin. Versuch 6 Stunden nach Injektion. Zeit = Sekunden (23. II. 13).

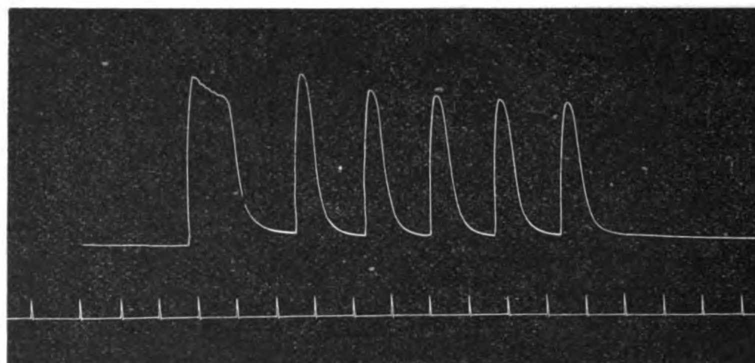


Fig. 2. Rana esculenta. (Warmfrosch) 10 mg Oxycolchicin. Versuch 2 Stunden nach Injektion. Zeit = Sekunden (26. II. 13).

Dosen von $^1/_2$ mg bewirken an Wasserfröschen von 50 g Gewicht im Verlauf einer halben bis ganzen Stunde ausgesprochene Reflexsteigerung, Dosen von 2 mg aufwärts typischen Tetanus, wie das Strychnin. Hält man die Versuchstiere in etwas Wasser, so erholen sie sich nach ein bis zwei Tagen von den Krämpfen, die durch kleine Dosen hervorgebracht wurden. 5 mg sind für Wasserfrösche häufig schon tödlich, während sich die dem Gifte, wie dem Strychnin,

gegenüber etwas weniger empfindlichen Grasfrösche von dieser Menge regelmäßig erholen. Nach großen Dosen der Substanz folgt auf die zentrale Erregung zentrale und periphere Lähmung. Neben der zentral bedingten, anfangs oft an Pikrotoxin, später an Strychnin erinnernden Krampfwirkung des Oxycolchicins besitzt dasselbe veratrinähnliche Muskelwirkung. Fig. 1 zeigt eine Serie Zuckungen des Mm. gastrocnemius von einem Grasfrosch der mit 5 mg Oxycolchicin vergiftet worden war, bei wiederholter direkter elektrischer Reizung mit

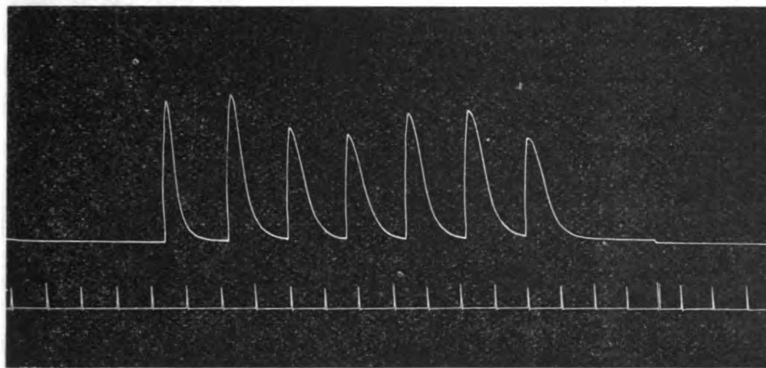


Fig. 3. Rana esculenta. Tier von Fig. 2 nach Zerstörung des Rückenmarks.

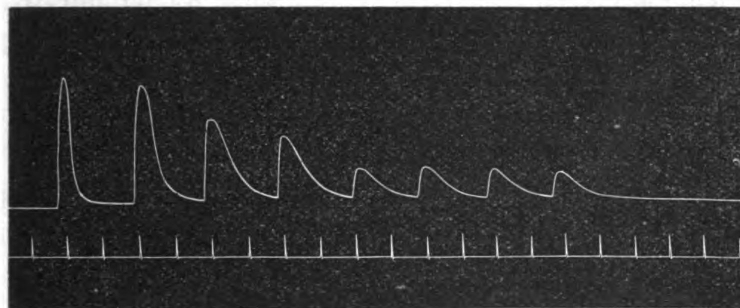


Fig. 4. Rana esculenta (Kaltfrosch) 15 mg Oxycolchicin. Versuch 2 Stunden nach Injektion. Rückenmark zerstört. Zeit = Sekunden (26. II. 13).

Einzelinduktionsschlägen. Fig. 2 solche eines Wasserfrosches nach Vergiftung mit 10 mg des Produktes. Ich konnte die zweigipfelige, an den Veratrineffekt erinnernde Muskelzuckung aber nicht am kurarisierten Tier erhalten und auch nicht mehr nach Zerstörung des Rückenmarks, wie aus Fig. 3 ersichtlich. Hingegen ist auch noch unter diesen Bedingungen, wie schon Fig. 3, besser noch Fig. 4 zeigt, gesteigerte Ermüdbarkeit des Muskels bei wiederholter Reizung

sehr stark ausgesprochen. Nach kurzen Erholungspausen lassen sich an demselben Tiere neue solche Zuckungsserien aufnehmen.

Gesteigerte Ermüdbarkeit des Skelettmuskels, Zweigipfeligkeit der Muskelzuckung und Krampfwirkung sind nach Jacobj charakteristisch für das von ihm durch spontane oder Ozonoxydation aus dem Colchicin gewonnene amorphe, harzartige Oxydicolchicin der Formel $(C_{22}H_{25}O_6N)_2O$, in welchem an zwei Moleküle Colchicin ein Sauerstoff — vielleicht superoxydartig — gebunden erscheint. Die Krampfwirkung an Fröschen durch Oxydicolchicin kommt nach diesem Autor (l. c. S. 332) zustande durch Dosen von 5 mg und darüber während das Oxycolchicin in dieser Richtung etwa doppelt so wirksam ist, da Krämpfe selbst an großen Fröschen durch 2 mg sicher hervorgerufen werden. Das Oxydicolchicin wird nach Jacobj dargestellt durch Ausfällung braungefärbter Colchicinlösungen in Chloroform vermittels Petroläther. Da das Produkt amorph ist und nur durch wiederholte fraktionierte Fällung gereinigt werden kann, wäre es wohl denkbar, daß es noch unverändertes Colchicin einschließt, und man könnte versucht sein, es als eine Mischung gleicher Teile Colchicin und Oxycolchicin aufzufassen. Dagegen spricht aber, daß Jacobj bei verschiedener Darstellung seines Produktes Präparate erhielt, welche bei der Verbrennung die nämlichen Kohlenstoff- und Wasserstoffwerte ergaben, dagegen spricht bei aller Ähnlichkeit aber auch das immerhin verschiedene pharmakologische Verhalten. Es ist mir trotz zahlreicher daraufhin gerichteter Versuche nicht gelungen, zweigipfelige Muskelzuckungen am kurarisierten oder des Rückenmarks beraubten Frosche durch Oxycolchicin zu gewinnen, wie solche Jacobj (S. 141) graphisch registriert hat und wie es mir mit Veratrin an Fröschen unter denselben Bedingungen leicht gelang. Dann unterscheidet sich aber das Oxycolchicin vom Oxydicolchicin fundamental durch die Wirkung am Säugetier.

Während das Oxydicolchicin nach Jacobj (S. 135) für Säugetiere etwa dieselbe Giftigkeit besitzt wie das Colchicin, erwies sich das Oxycolchicin in meinen Versuchen an Katzen und Kaninchen als das ungiftigste aller geprüften Colchicinderivate.

Eine Katze von etwa 2 kg erhielt 20 mg der Substanz unter die Rückenhaut in 2 ccm 50%igem Alkohol gelöst. Das Tier blieb vollständig normal. Eine andere ebenso große Katze erhielt die Menge von 50 mg. Abgesehen von geringer Alkoholwirkung zeigte das Tier keinerlei Erscheinungen. Nahrungsaufnahme, Ausscheidung von Kot und Harn blieben vollständig unbeeinflußt und das Tier erschien dauernd gesund. Eine andere Katze erhielt mit warmer

Milch gemischt 25 mg der Substanz durch die Schlundsonde in den Magen. Es war auch nicht die geringste Wirkung von dieser Dose zu beobachten.

Drei Kaninchen im Gewicht von etwa 2 kg gab ich je 40 mg Oxycolchicin, dem ersten per os, dem zweiten subkutan und dem dritten intravenös (in verdünnt-alkoholischer Lösung in die Ohrvene). An den drei Tieren war gleichfalls keine Wirkung der Substanz zu erkennen.

Endlich erwiesen sich mir im Selbstversuch innerliche Gaben von 1 und 3 mg als unwirksam.

Diese Versuche führten demnach zu dem bemerkenswerten Resultat, daß die höhere Oxydationsstufe, das Oxycolchicin, am Frosche wirksamer ist, als die niedere, das Oxydicolchicin, während am Säugetier nur die niedere Oxydationsstufe nennenswert giftig, die höhere in den angewandten großen Dosen ungiftig ist.

Um diese Befunde mit den Vorstellungen von Jacobj über die Wirkung des Colchicins in Einklang zu bringen, muß man annehmen, daß das Gift am Säugetier nur so lange seine Wirkung entfaltet, als es niedrig oxydiert ist, bei stärkerer Oxydation aber wieder entgiftet wird.

## Zusammenfassung.

Einige von Prof. Windaus dargestellte Derivate des Colchicins wurden vergleichend mit der Muttersubstanz auf ihre Wirksamkeit geprüft. Hierbei ergab sich, daß das schon früher bekannte und geprüfte Colchicëin, in welchem nur eine Enolmethoxylgruppe des Colchicins verseift ist, viel weniger starke Wirkung besitzt, als der Methyläther, das Colchicin, daß hingegen bei weiterer Abspaltung des Azetylrestes von der Aminogruppe, wobei man zur Trimethylcolchicinsäure Zeisels gelangt, die Wirksamkeit gegenüber dem Colchicëin wieder zugenommen hat. Noch mehr nähert sich die Giftigkeit der ursprünglichen des Colchicins, ohne sie indes zu erreichen, wenn man durch Methylierung die ursprünglich im Colchicin vorhandene Methoxylgruppe wiederherstellt. Benzoylierung letzteren Produktes führt dann zu einer Substanz, welche sich vom Colchicin nur durch eine Benzoylgruppe an Stelle der Azetylgruppe unterscheidet, ein Derivat, das sich im Versuch an der Katze hinsichtlich seiner Magen-Darmwirkung als etwa zehnmal weniger wirksam erwies wie das Colchicin selbst. Ein durch Oxydation weiter abgebautes, in der Aminogruppe benzoyliertes inneres Säureanhydrid zeigte in großen Dosen noch immer die Colchicindarmwirkung.

Am interessantesten unter den geprüften Substanzen erscheint ein durch Chromsäureoxydation aus dem Colchicin zu erhaltendes Oxycolchicin, interessant namentlich im Hinblick auf das Oxydicolchicin Jacobjs. Es besitzt an Fröschen wie letzteres Krampf- und veratrinähnliche Muskelwirkung und zwar schon in geringerer Dose als das Oxydicolchicin. Hingegen ist es im Gegensatz zu diesem an Säugetieren in den geprüften großen Dosen unwirksam.

Bei der hohen Giftigkeit des Colchicins würde sich in der Behandlung der Gicht versuchsweise die Verwendung der z. T. viel weniger giftigen Derivate empfehlen.

X.

Arbeiten aus dem Pharmakologischen Institut zu Göttingen.

2. Reihe.

## 14. Studien über Methämoglobinbildung.

Dritte Mitteilung über den Zusammenhang zwischen chemischer Konstitution und Wirkung[1]).

Von

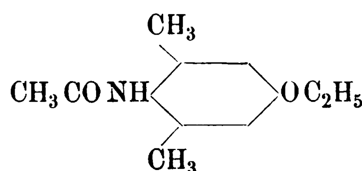
**W. Heubner.**

(Mit 4 Figuren.)

I.

Eine Einzelbeobachtung veranlaßte mich, den Bedingungen nachzugehen, die die Umwandlung von Blutfarbstoff in Methämoglobin beherrschen. Obwohl darüber schon viel gearbeitet worden ist, ließen sich einige neue Tatsachen feststellen, die über ihr toxikologisches Interesse hinaus auch für die Auffassung von der chemischen Natur des Blutfarbstoffs Bedeutung haben können[2]).

Jene Einzelbeobachtung betraf ein Derivat des Paraamidophenols: das o-o-Dimethylphenacetin




das ich von der Firma E. Merck erhalten hatte. Das Präparat schmolz bei 154—155° (unkorr.), löste sich ziemlich gut in heißem Wasser und kristallisierte daraus in nadelförmigen Prismen.

1) Zweite Mitteilung: dieses Archiv **70**, 1912, S. 71.

2) Zu meinem Bedauern komme ich erst Jahre nach Ausführung der wichtigsten Experimente zur Veröffentlichung dieser Studien. Eine kurze Mitteilung erfolgte auf der Naturforscher-Versammlung in Königsberg (vgl. Verhandlungen der Gesellschaft Deutscher Naturforscher und Ärzte **82**, 1910, II. S. 466).

Diese Substanz war für das Blut von Fleischfressern vollkommen indifferent unter Bedingungen, wo Phenacetin Methämoglobin erzeugte. Von mehreren übereinstimmenden Versuchen (an Katzen und Hunden) sei der folgende Doppelversuch im abgekürzten Protokoll wiedergegeben.

Versuch 1.

| | a) Katze 1, gelbweiß, 2,3 kg. | b) Katze 2, schwarzweiß, 1,9 kg. |
|---|---|---|
| 15. VII. 09. | | |
| 10,50 Uhr a. m. | 0,5 g Dimethylphenacetin (= 1,00 Millimol pro kg) mit Milch verrührt, wird von dem Tier in 10 Minuten quantitativ aufgenommen. | 0,4 g Phenacetin (= 1,11 Millimol pro kg) mit Milch verrührt, wird sofort quantitativ aufgenommen. |
| 11,30 Uhr a. m. | Nasenschleimhaut rosenrot. | Nasenschleimhaut blaß, bläulich. |
| 12,20 Uhr p. m. | Blutstropfen aus dem Ohr zeigt reines Oxyhämoglobinspektrum. | Blutstropfen aus dem Ohr ist auffallend dunkel, zeigt starken Methämoglobinstreifen. |
| 2 Uhr p. m. | Rosige Schleimhäute. | Sehr starke Cyanose der Schleimhäute. |
| 6,20 Uhr p. m. | Blutstropfen zeigt reines Oxyhämoglobinspektrum. | Blutstropfen zeigt Methämoglobinstreifen im Spektrum. |
| 16. VII. 09 a. m. | Rosige Schleimhäute. | Rosige Schleimhäute. |
| 21. VII. 09. | | |
| 10,15 Uhr p. m. | 0,5 g Phenacetin (= 1,15 Millimol pro kg) in Milch, wird binnen 25 Minuten quantitativ aufgenommen. | 0,4 g Dimethylphenacetin (= 0,97 Millimol pro kg) in Milch verrührt durch Schlundsonde in den Magen. |
| 12,45 Uhr p. m. | Blutstropfen aus dem Ohr dunkel, zeigt deutlichen Methämoglobinstreifen. | Blutstropfen aus dem Ohr hell, zeigt reines Oxyhämoglobinspektrum. |
| 4,45 Uhr p. m. | Blutstropfen aus dem Ohr zeigt sehr deutlichen Methämoglobinstreifen. | Blut zeigt reines Oxyhämoglobinspektrum. |

Für Blut, das die Ader verließ, ist Phenacetin ebenso indifferent wie Dimethylphenacetin; desgleichen für Kaninchenblut, auch nach Einführung in den lebenden Körper. Der wirksame Stoff entsteht also erst im Organismus, und zwar in beträchtlichem Umfang nur im Stoffwechsel der Fleischfresser.

Kaninchen können sogar Substanzen entgiften, die ihr Blut extra corpus verändern. Es scheint mir nicht unwichtig, diese Verhältnisse kurz zu betonen, weil sie wenig bekannt zu sein scheinen, obwohl sie längst

festgestellt und in den Handbüchern[1]) verzeichnet sind. So zog Bachem[2]) aus Versuchen am Kaninchen den Schluß, ein neues Fiebermittel (Neopyrin) verursache keine Umwandlung des Blutfarbstoffs in Methämoglobin.

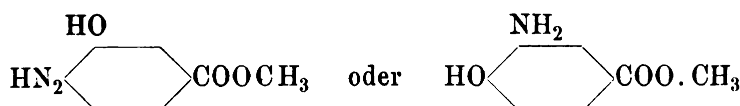
Als wirksamer Stoff, der aus Phenacetin und verwandten Körpern im Organismus entsteht, kommt bekanntlich in erster Linie Paraamidophenol in Betracht; es ist isomer mit Phenylhydroxylamin und kann sich unter gewissen Bedingungen aus diesem bilden. An Phenylhydroxylamin oder Derivate desselben ist daher auch zu denken.

Sehr scharfe Angaben über die wirksamen Dosen der hier interessierenden Substanzen lassen sich nicht machen, besonders auch, weil ein Teil von ihnen schwer löslich ist. Die folgende Zusammenstellung gibt einige in der Literatur niedergelegte Befunde wieder (Tabelle 1, siehe nächste Seite).

## II. Vergleich der Aminophenole.

Durch ein paar eigene Versuche habe ich mir noch einige Zahlen über die Wirksamkeit der Aminophenole bei Hunden, Katzen und Kaninchen verschafft; mir standen dazu schöne Präparate der salzsauren Salze zur Verfügung, die ich der Firma E. Merck verdanke. Die Resultate sind in abgekürzter Form auf Tabelle 2 (S. 245) wiedergegeben. Sie zeigen den Unterschied der Empfindlichkeit der verschiedenen Tierarten aufs deutlichste; Katzen sind enorm empfindlich, Kaninchen ganz tolerant, obwohl ihr Blut in vitro ebenfalls sofort angegriffen wird; Hunde stehen in der Mitte. Ferner ergibt sich mit großer Schärfe die relative Ungiftigkeit des Meta-Aminophenols gegenüber der Ortho- und Paraverbindung; von diesen scheint an Katzen die Orthoverbindung die wirksamere zu sein, während bei Hunden keine merkliche Differenz besteht.

Von Derivaten des Orthoaminophenols kennt man in praxi weniger Beispiele als bei der Paraverbindung. Erwähnenswert ist es, daß Fröhlich durch Orthoform




1) Vgl. z. B. Kobert, Lehrbuch der Intoxikationen, 2. Aufl., Stuttgart, Ferdinand Enke. Bd. I, 1902, S. 97; Bd. II, 1906, S. 766. — Heinz, Handbuch der experimentellen Pathologie und Pharmakologie, Jena, Gustav Fischer. Bd. I, 1905, S. 410, 432.

2) Therapeut. Monatshefte 23, 1909, S. 590, 593.

Tabelle 1.

| Substanz | Formel | Autor | Dosis in Millimol pro kg Hund | Kaninchen | Applikationsweise | Befund |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Phenylhydroxylamin | $C_6H_5$.NH.OH | Lewin[1]) S. 407 | | 0,18 | subkutan | nach 3 Minuten Methämoglobin nachweisbar. |
| » | » | » S. 406 | | 0,54 | » | rascher Tod unter schwerer Dyspnoe. |
| p-Amidophenol | HO.$C_6H_4$.$NH_2$ | Heinz[2]) S. 410 | | 2,3—3,6 | innerlich | keine Blutveränderung. |
| » | » | Hinsberg und Treupel[3]) S. 220 | | 10,5 | » | nach 6½ Stdn. rotbrauner Harn entleert, Erholung. |
| » | » | » S. 221 | | 4,25 | intravenös | viel Methämoglobin, Dyspnoe, Tod nach 1 Std. |
| » | » | » S. 222 | 0,4 | | innerlich | nach 4 Stdn. Cyanose. |
| » | » | » | 2—4 | | » | nach 20 Min. Cyanose; nach 2½ Stdn. Methämoglobin im Blute; mehrtäg. Krankheit |
| p-Acetylamidophenol | HO.$C_6H_4$.NH.CO.$CH_3$ | » S. 227 | | 25 | » | normaler Harn, doch »Veränderung des Blutes wie bei Aminophenol«; Erholung. |
| » | » | » S. 228 | 0,4 | | » | keine Cyanose. |
| » | » | » | 2—4 | | » | geringere Cyanose wie bei p-Aminophenol; nach 2½ Stdn. Methämoglobin im Blute nachweisbar. |
| Phenacetin | $C_2H_5$O.$C_6H_4$.NH.CO.$CH_3$ | » S. 231 | 2,5 | | » | nach 1½ Stdn. mäßige Cyanose; nach 3 Stdn. Methämoglobin im Blut nachgewiesen. |
| » | » | Dennig[4]) S. 534 | 2,3 | | » | nach 1 Std. 17, nach 5 Stdn. 42% (Maximum) Methämoglobin im Blute. |
| Acetanilid | $C_6H_5$.NH.CO.$CH_3$ | » S. 530–33 | 4,5—10 | | » | nach 4—8 Stdn. etwa 60% Methämoglobin im Blute. |
| » | » | Dittrich[5]) S. 276 | 4,3 | | » | nach 1½ Stdn. bereits starker Methämoglobinstreifen im Blute. |

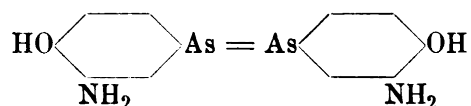
1) Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **35**, 1895, S. 401. 2) Handbuch der experim. Pathol. u. Pharmakol. Jena, Gustav Fischer, I. Bd. 1905, S. 410. 3) Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **33**, 1894, S. 216. 4) Deutsch. Arch. f. klin. Medizin **65**, 1900, S. 524. 5) Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **29**, 1892, S. 247.

Tabelle 2.

| Versuchsnummer (des Anhangs) | Tier | Dosis Aminophenol in Millimol pro kg | | | Applikationsweise | Befund (M. Str. = Methämoglobinstreifen) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Ortho | Para | Meta | | |
| 16 | Katze 3 | 0,34 | | | subkutan | nach 19 Min. sehr starke Cyanose, nach 23 Min. schwere Atemnot, bald danach Benommenheit, Krämpfe, Bewußtlosigkeit; nach $1^3/_4$ Stdn. Tod. |
| 17 | Katze 4 | | 0,34 | | » | nach 19 Min. deutliche Cyanose, abgezapftes Blut dunkel, zeigt deutlichen M. Str.; nach $1^1/_4$ Stdn. beginnende Atemnot; nach 4 Stdn. Apathie, die unter anhaltender starker Cyanose und erheblicher Temperatursenkung andauert bis zum Tode (30 Stdn. nach Injektion). |
| 18 | Katze 5 | | | 0,34 | » | nach 19 Min. kein M. Str. nachweisbar; nach $1^1/_4$ Stdn. M. Str. deutlich, doch schwach; nach 22 Stdn. hat das Tier gefressen, M. Str. deutlich. Tier überlebt. |
| 19 | Katze 6 | | | 0,64 | innerlich | nach 1 Std. 25 Min. Cyanose, M. Str. ziemlich stark; nach $5^1/_2$ Stdn. hochgradige Cyanose, Hinfälligkeit. Tod nach etwa 15 Stdn. |
| 30 | Hund 1 | 0,34 | | | subkutan | nach 19 Min. sehr starke Cyanose; nach 1 Std. 40 Min. Apathie; nach 4 Stdn. ziemlich erholt. |
| 31 | Hund 2 | | 0,34 | | » | nach 25 Min. sehr starke Cyanose; im Blut sehr starker M. Str.; nach $1^3/_4$ Stdn. Apathie; nach 4 Stdn. noch etwas gleichgültig, doch merklich erholt. |
| 32 | Hund 3 | | | 0,34 | » | nach 19 Min. M. Str. im Blute nicht nachweisbar; nach 65 Min. M. Str. eben schwach angedeutet, keine merkliche Störung des Befindens (Apathie oder dgl.). |
| 33 | Hund 4 | 0,69 | | | innerlich | nach 10 Min. Blut rotbraun, M. Str. sehr deutlich; nach 5 Stdn. Blut dunkelrot, M. Str. deutlich. |
| 34 | Hund 5 | | 0,69 | | » | nach 14 Min. Blut dunkel und bräunlich, M. Str. sehr stark; nach 5 Stdn. Blut braun, M. Str. sehr stark. |
| 35 | Hund 6 | | | 0,69 | » | nach 20 und 65 Min. kein M. Str. nachweisbar, niemals Cyanose. |
| 43 | Kaninchen 1 | 0,34 | | | subkutan | nach 32 Min. kein M. Str. nachweisbar, ebensowenig nach 4 Stdn. |
| 44 | Kaninchen 2 | | 0,34 | | » | nach 40 Min. kein M. Str., ebensowenig nach $4^1/_2$ Stdn. |
| 45 | Kaninchen 3 | | | 0,34 | » | nach 36 Min. kein M. Str., ebensowenig nach $4^1/_4$ Stdn. |
| 46 | Kaninchen 4 | 2,1 | | | innerlich | nach 1 und nach 5 Stdn. keine Spur eines M. Str. (Blutprobe gibt jedoch in vitro nach 2 Min. sehr starken M. Str. durch Gegenwart von 0,1% o-Aminophenol.) |
| 47 | Kaninchen 5 | | 2,1 | | » | weder nach 1 noch nach 5 Stdn. eine Spur eines M. Str. |

Methämoglobin erhielt, was sich offenbar auch nach dem Einstreuen auf Wundflächen noch geltend machte: wenigstens beobachtete er Hämoglobinurie bei seinen Versuchstieren und warnt daher vor interner Anwendung des Präparats[1]).

Auffallend ist es, daß dem Salvarsan, das ja gleichfalls ein Derivat des o-Aminophenols ist,




jede methämoglobinbildende Wirkung fehlt, wie ich mich ausdrücklich überzeugt habe: eine Katze von 1,8 kg erhielt eine alkalische Lösung von 0,12 g Salvarsan in 25 ccm Flüssigkeit binnen 15 Minuten langsam in eine Vene infundiert; 40 Minuten später wurde ihr Blut entnommen, weitere $1^1/_2$ Stunden später, als sie bereits schwer benommen war, nochmals: beidemal war keine Andeutung eines Methämoglobinstreifens zu sehen, obwohl das Tier 16 Stunden nach der Injektion zugrunde ging.

Die drei Aminophenole prüfte ich nun auch unter Berücksichtigung der quantitativen Verhältnisse im Reagenzglas auf ihr Vermögen, Methämoglobin zu bilden. Ihre Lösungen reagierten natürlich stark sauer, und zwar entsprach eine $5^0/_0$ige Lösung bei der Titration etwa einer $^1/_4$ normalen Lauge. $^1/_4$ normale Salzsäure bewirkte in einer Konzentration von 1 auf 20 Teile Blut binnen einer halben Stunde keine Veränderung des Spektrums.

Das Spektrum wurde stets nur mit einem kleinen Handspektroskop beobachtet, da ja die Erkennung des Methämoglobinstreifens im Rot außerordentlich leicht und sicher ist — soweit man wenigstens tiefer greifende Veränderungen des Blutfarbstoffs ausschließen kann. Bei der Prüfung wurde das Blut zunächst immer nur so weit verdünnt, daß das Spektrum vom Gelb an bereits völlig dunkel war, daß also auch die Oxyhämoglobinstreifen nicht wahrnehmbar waren; denn die günstigste Konzentration für das Hervortreten des Methämoglobinstreifens liegt bekanntlich wesentlich höher als die für die Wahrnehmung der beiden Oxyhämoglobinstreifen geeignete.

Schon bei der ersten Probe ergab sich ein deutlicher Unterschied in der Wirksamkeit der drei Aminophenole. Am raschesten wirkte die Orthoverbindung — langsamer die Paraverbindung —, in weitem Abstand von beiden aber erst die Metaverbindung.

### Versuch 2.

Die salzsauren Aminophenole werden in $0,9^0/_0$iger Kochsalzlösung gelöst, und zwar o-Aminophenol zu 0,25, p-Aminophenol zu 5,0, m-Aminophenol zu $1,0^0/_0$. Von jeder Lösung wird soviel als 5 mg des Salzes entspricht, zu 2 ccm frischen Rinderbluts gegeben (also von Ortho 2 ccm, Para 0,1 ccm, Meta 0,5 ccm). Das Resultat war das folgende:

1) Münchener medizinische Wochenschrift 1910, S. 165.

| nach Min.: | Ortho-Aminophenol | Para-Aminophenol | Meta-Aminophenol |
|---|---|---|---|
| 2 | Deutlicher Methämoglobinstreifen | | |
| 3 | | Noch kein Methämoglobinstreifen | |
| 4 | | Schwacher Methämoglobinstreifen erkennbar | |
| 5 | Blut schokoladebraun | | |
| 25 | | Blut ziemlich dunkelbraun | |
| 35 | | | Methämoglobinstreifen kaum wahrnehmbar angedeutet |
| 80 | | | Methämoglobinstreifen deutlich, doch nicht sehr stark |
| etwa 1000 | | | Blut braun gefärbt |

Einige weitere Zahlen finden sich in Tabelle 3, S. 248 zusammengestellt:

## III.

Der Befund, daß bereits 0,25 mg Aminophenol binnen 24 Minuten deutlich wahrnehmbare Mengen Methämoglobin in 2 ccm Blut erzeugte, mußte besonderes Interesse erwecken. Denn wenn man bedenkt, daß in 2 ccm Blut sich etwa 300 mg Hämoglobin vom Molekulargewicht 15—17000 befinden, während salzsaures Aminophenol etwa das Molekulargewicht 145 besitzt, so ergibt sich, daß in jenem Versuch auf 10 Moleküle Hämoglobin nur 1 Molekül Aminophenol kam. Es war verlockend, dies Verhältnis noch weiter zugunsten des Hämoglobins zu ändern.

### Versuch 3.

Am 3. V. 10 werden zwei Proben Schweineblut zu je 10 ccm abgemessen und 10,45 Uhr a. m. in den Thermostaten von 37° gestellt.

10,55 Uhr a. m. wird zu der Probe B ein kleiner Tropfen (0,025 ccm) einer 1%igen Lösung von salzsaurem Ortho-Aminophenol gegeben. Die Menge entsprach also 0,25 mg der Substanz auf etwa 1,5 g Hämoglobin.

11,20 Uhr a. m.: Das Blut der Probe B ist deutlich dunkler gefärbt; Methämoglobinstreifen ist eben knapp wahrnehmbar.

2,45 Uhr p. m.: Die Farbe der Blutprobe B ist schokoladeartig; Methämoglobinstreifen stark. — Blutprobe A absolut unverändert.

Hier war also eine sehr beträchtliche Methämoglobinbildung binnen 4 Stunden aufgetreten, obwohl das Verhältnis der Hämoglobinmoleküle zu den Aminophenolmolekülen war wie 50 : 1.

Tabelle 3.

| Wirksame Substanz | Dosis in mg | Volumen in ccm | Blutart | Nach Minuten | Resultat |
|---|---|---|---|---|---|
| Salzsaures o-Aminophenol | 1,25 | 7 | Rinderblut mit Wasser $3\frac{1}{2}$fach verdünnt | 3 | M. Str.[1]) eben angedeutet. |
| » | 1,25 | 7 | » | 5 | M. Str. deutlich. |
| » | 1,25 | 7 | » | 10 | M. Str. sehr deutlich, Blut rotbraun. |
| » | 1,25 | 7 | » | 21 | M. Str. stark. |
| » | 0,25 | 2 | Schweineblut | 24 | M. Str. deutlich. |
| Salzsaures p-Aminophenol | 5 | 2 | » | 11 | M. Str. deutlich. |
| Salzsaures p-Aminophenol mit Soda neutralisiert | 25 | 2 | Rinderblut | 3 | M. Str. deutlich. |
| » | 25 | 2 | » | 7 | M. Str. sehr deutlich, Blut rotbraun. |
| » | 25 | 2 | » | 18 | Blut schokoladebraun. |
| » | 2,5 | 2 | » | 8 | kein M. Str. |
| » | 2,5 | 2 | » | 18 | M. Str. vorhanden, schwach. |
| » | 0,5 | 2 | » | 9 | Geringe Verfärbung des Blutes eben merkbar. |

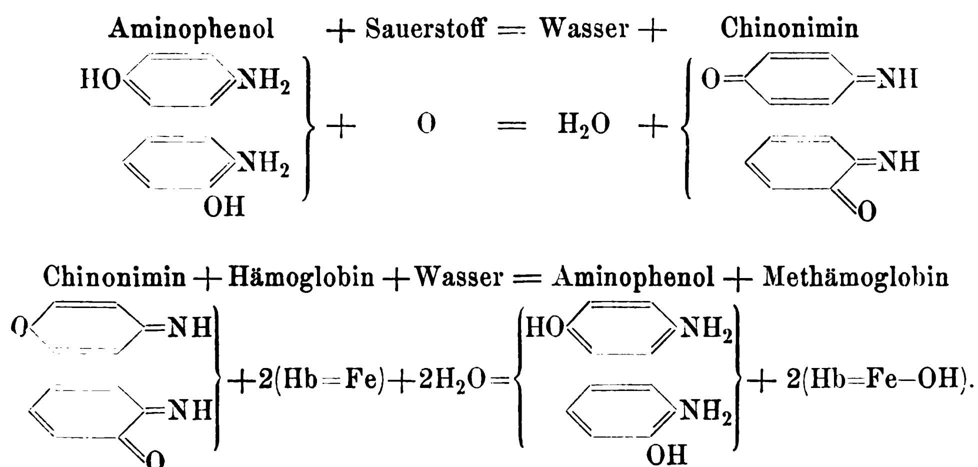
Mit dieser Feststellung war ohne weiteres die Schlußfolgerung gegeben, daß jedes Aminophenolmolekül mehrmals mit Hämoglobinmolekülen reagiert haben mußte; denn die starke Braunfärbung des Blutes bewies, daß sicher ein sehr hoher Prozentsatz des gesamten Hämoglobins und nicht nur $^1/_{50}$ umgewandelt war. (Durch Mischen von Methämoglobinblut mit Oxyhämoglobinblut kann man sich leicht davon überzeugen, daß deutliche Braunfärbung des Blutes erst bei relativ hohem Gehalt an Methämoglobin zu konstatieren ist.)

Da es von vornherein kaum denkbar ist, daß ein Aminophenolmolekül gleichzeitig mit mehr als höchstens zwei Hämoglobinmolekülen reagiert, mußte die Vorstellung gewonnen werden, daß das Aminophenol nach der erstmaligen Reaktion in den Zustand zurückkehren könne, in dem es von neuem in Reaktion treten

1) M. Str. = Methämoglobinstreifen.

kann. Diese Vorstellung zusammen mit der Tatsache, daß sowohl im Tierversuch wie im Reagenzglas die Meta-Verbindung so weit hinter ihren Isomeren zurückstand, führte auf die Vermutung, daß der umkehrbare Prozeß, dem das Aminophenol unterliegen mußte, in Oxydation zum Chinonimin und Reduktion zum Aminophenol bestünde. Denn bekanntlich sind nur Disubstitutionsprodukte des Benzols in Ortho- und Parastellung, nicht aber in Metastellung der Chinonbildung fähig.

Da nun aber die Bildung von Methämoglobin wohl ohne jeden Zweifel als ein Oxydationsvorgang anzusehen ist (vgl. unten S. 262), so mußte die unter Abgabe von Sauerstoff verlaufende Phase jener umkehrbaren Reaktion mit der Methämoglobinbildung verknüpft werden, also die Reduktion des Chinonimins zum Aminophenol:




Bei dieser Formulierung ist die sehr wahrscheinliche[1]) Voraussetzung gemacht, daß die Umwandlung in Methämoglobin in einer Überführung »zweiwertigen« Eisens in »dreiwertiges« besteht, daß also bei dieser Reaktion jedes Hämoglobinmolekül nur ein halbes Sauerstoffatom aufnimmt, was ja dem Minimum der möglichen Sauerstoffaufnahme überhaupt entspricht. (Vgl. unten S. 262.)

Aus der Formulierung der Reaktion ergibt sich, daß ein Molekül Aminophenol bei einmaliger Umsetzung zwei Moleküle Hämoglobin in Methämoglobin verwandeln kann. Es ergibt sich ferner die Erkenntnis, daß das eigentlich wirksame Molekül gar nicht Aminophenol ist, sondern das entsprechende Chinon. Damit war

1) Vgl. Küster, Zeitschr. f. physiolog. Chemie **66**, 1910, S. 232. — S. auch W. Madelung, ebenda **71**, 1911, S. 229.

auch auf einmal eine Erklärung für die schon längst bekannte und oft als merkwürdig empfundene Erscheinung gegeben, daß sowohl oxydierende wie reduzierende Agenzien Methämoglobin erzeugen können[1]): die reduzierenden Stoffe können eben durch vorherige Oxydation in Oxydationsmittel übergehen, die dann erst das Hämoglobin oxydieren.

## IV.

Die Richtigkeit der dargelegten Annahmen versuchte ich einmal durch Bestätigung der schon oben geschilderten Beobachtung zu stützen, daß bereits viel kleinere Mengen wirksamer Substanz, als das molekulare Verhältnis erforderte, zur Methämoglobinbildung ausreichen, zweitens durch den Nachweis, daß auch bei großem Überschuß an wirksamer Substanz die Methämoglobinbildung ausbleibt, sobald die Möglichkeit einer Oxydation zum Chinon durch Sauerstoffentzug ausgeschaltet ist, endlich durch quantitativen Vergleich der Wirkung fertigen Chinons mit der Wirkung der hydrierten Vorstufe. — Um die Bedeutung der Chinonbildung möglichst rein, d. h. ohne störende Nebenreaktionen zu erhalten, arbeitete ich mit stickstoffreier Substanz, nämlich Hydrochinon; denn am Stickstoff können sicherlich noch andere Oxydationsprozesse eintreten (siehe unten S. 260). Daß Para-benzochinon stark methämoglobinbildend wirkt und dabei im Organismus zu Hydrochinon reduziert wird, haben bereits Otto Schulz[2]) und Sally Cohn[3]) gezeigt.

### Versuch 4.

8. XI. 1911. Abzentrifugierte Blutkörperchen vom Rind werden noch dreimal mit 0,9%iger Kochsalzlösung sorgfältig gewaschen; von dem reinen Blutkörperchenbrei werden 2,5 ccm mit Wasser auf 5 ccm verdünnt. Setzt man den Gehalt des Blutkörperchenbreis an Hämoglobin sehr niedrig auf 24% an, so ergibt sich für den Gehalt der Lösung 10%, was also als Minimalwert angesehen werden darf. Dies entspricht bei einem Molekulargewicht von 16700 für Hämoglobin 0,006 Millimol pro Kubikzentimeter.

Von Hydrochinon wurde eine Lösung von 0,0025% bereitet, was 0,00023 Millimol pro Kubikzentimeter entspricht. In Äquivalenten ausgedrückt (2 Mole Hämoglobin auf 1 Mol Hydrochinon) war also die Hämoglobinlösung mindestens dreizehnmal konzentrierter als die Hydrochinonlösung.

Von beiden Lösungen wurden je 2 ccm miteinander gemischt und neben einer Kontrolle, die 2 ccm Blutlösung und 2 ccm Wasser enthielt,

---

1) Vgl. z. B. Dittrich, a. a. O. S. 256.

2) Inaug.-Dissert. Rostock 1892.

3) Inaug.-Dissert. Königsberg 1893.

in den Thermostaten von 37° gestellt. Nach 2 Stunden war noch keine Reaktion wahrnehmbar; nach 7 Stunden war die Hydrochinonprobe stark dunkel gefärbt und zeigte einen sehr starken Methämoglobinstreifen, während die Kontrolle unverändert geblieben war.

Da aus den Untersuchungen von Dennig[1]) bekannt ist, daß bei 15% Methämoglobin der Methämoglobinstreifen im Rot bei bloßer spektroskopischer Besichtigung »kaum angedeutet« ist, so muß also bei sehr starkem Methämoglobinstreifen beträchtlich mehr als 15% Methämoglobin vorhanden gewesen sein. Da die



Fig. 1.

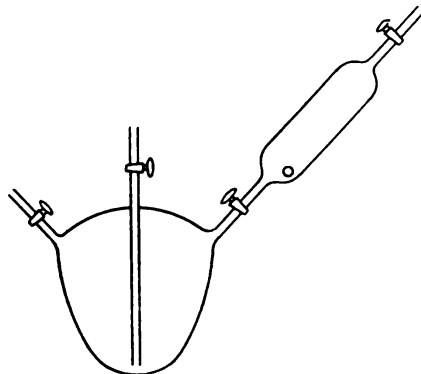


Fig. 2.

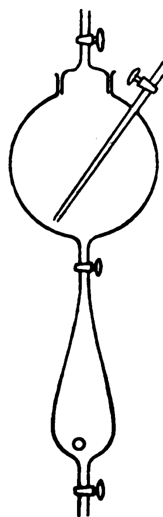


Fig. 3.

einfache molekulare Reaktion in Versuch 4 jedoch höchstens 7,7% Methämoglobin gebildet hätte, so ist von neuem mit aller Schärfe der Beweis geführt, daß ein Hydrochinonmolekül mehrfach mit Hämoglobin in Reaktion tritt, daß es also die Oxydation zu Methämoglobin geradezu katalytisch bewirkt.

## V. Methodik der Versuche mit Sauerstoffabschluß.

Zu den Versuchen dienten verschiedene Gefäße, die es erlaubten, eine Blutprobe durch Wasserstoffdurchleitung zu reduzieren und sie danach ohne Luftzutritt mit der zu prüfenden Lösung zu mischen. Ich verwandte mehrere Modelle solcher Gefäße, die durch allmähliche Verbesserung immer zweckmäßiger wurden; ihre Gestalt geht aus den beistehenden Zeichnungen (Fig. 1—4) ohne weiteres hervor. Im Gefäß 1 erfolgte die Wasserstoffdurchleitung mit Hilfe eines kapillar aus-

1) a. a. O.

gezogenen, durch die Bohrung des Glashahns hindurchgeführten Glasrohrs.

Der kleinere[1]) der zwei durch einen Glashahn verbundenen Behälter wurde jeweils mit der zu prüfenden Lösung vollständig angefüllt, nachdem diese durch vorherige Wasserstoffdurchleitung bereits von Sauerstoff befreit war. Durch Hahndrehung wurde die Lösung nach außen hin ganz abgeschlossen. Darauf wurde Blut- oder Hämoglobinlösung in den größeren der beiden Behälter gebracht und darin durch Wasserstoff reduziert. Die dabei auftretende Blasen- und Schaumentwicklung war in den größeren kugeligen Behältern der Muster 3 und 4 gar nicht mehr störend, wenn sie nur zu etwa einem Drittel mit der Hämoglobinlösung gefüllt und erst nach Austreibung der Blutgase mit dem Stöpsel verschlossen wurden. Nach vollständiger Reduktion des Hämoglobins wurde die Lösung durch Wasserstoff in den kleineren Behälter hinübergedrückt, und zwar so viel, daß möglichst genau die Hälfte der hier vorhandenen Lösung der zu prüfenden Substanz abfloß. So wurden also gleiche Mengen von dieser und der Hämoglobinlösung miteinander gemischt, was durch eine eingeschmolzene Glaskugel beschleunigt werden konnte. Die konische Form dieser Behälter in den Mustern 3 und 4 erlaubte es, die für die spektroskopische Untersuchung günstigste Schichtdicke jeweils auszuwählen.

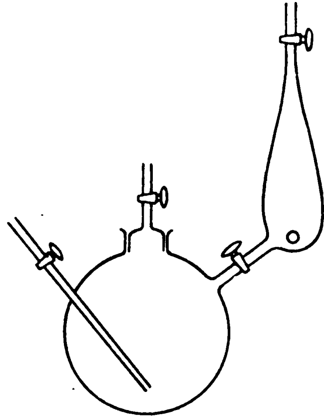


Fig. 4.

## VI. Vergleich von Chinon und Hydrochinon.

### Versuch 5.

27. V. 10, 5 Uhr p. m. Frisches Schweineblut wird mit Wasser auf das Zehnfache verdünnt. Von der Lösung werden etwa 5 ccm in den kleineren Behälter des Apparates 1 gefüllt und darin mit sorgfältig gereinigtem Wasserstoff behandelt.

28. V., 5 Uhr p. m. zeigt die Blutlösung reines Hämoglobinspektrum. Der größere Behälter des Apparats wird mit einer 0,01 %igen Lösung von Hydrochinon, die ebenfalls längere Zeit mit Wasserstoff behandelt worden ist, vollständig angefüllt (etwa 10 ccm).

---

1) In Gefäß 1 zuweilen auch der größere.

6,53 Uhr p. m.: werden beide Flüssigkeiten unter Wasserstoff vermischt; sofort danach reines Hämoglobinspektrum.

7 Uhr p. m.: reines Hämoglobinspektrum; kein Methämoglobinstreifen.

7,30 Uhr p. m.: reines Hämoglobinspektrum; kein Methämoglobinstreifen.

9,15 Uhr p. m.: reines Hämoglobinspektrum; kein Methämoglobinstreifen.

29. V., 10 Uhr a. m.: reines Hämoglobinspektrum; kein Methämoglobinstreifen.

In diesem Versuche kamen etwas mehr als 1 Millimol Hydrochinon auf 1 Millimol Hämoglobin, für die Reaktion stand also reichlich die doppelte Menge von Äquivalenten Hydrochinon zur Verfügung, als der einfache einmalige Umsatz erfordert hätte. Trotzdem blieb die Bildung von Methämoglobin vollständig aus. Gleiches geschieht aber unter sonst gleichen Bedingungen auch, wenn hundertmal mehr Hydrochinon zur Verfügung steht, wie Versuch 6 beweist.

### Versuch 6a.

2. VI. 1910: Rinderblut vom 1. VI. wird auf das Zehnfache verdünnt und im Apparat 1 mit Wasserstoff behandelt; am 3. VI. sind die Oxyhämoglobinstreifen verschwunden. In den zweiten Behälter des Apparats wird eine 1%ige, mit Wasserstoff behandelte Hydrochinonlösung gefüllt.

3. VI., 11,8 Uhr a. m.: werden gleiche Mengen beider Lösungen unter Wasserstoff miteinander vermischt.

11,29 Uhr a. m.: kein Methämoglobinstreifen, reines Hämoglobinspektrum.

11,43 Uhr a. m.: Dasselbe.

1,20 Uhr p. m.: Dasselbe.

7,30 Uhr p. m.: Dasselbe.

4. VI., 9,30 Uhr a. m.: Dasselbe.

5. VI., 9 Uhr a. m.: Dasselbe.

6. VI., 10,30 Uhr a. m.: Dasselbe.

10,43 Uhr a. m.: Lösung aus dem Apparat entleert, ein wenig mit Luft geschüttelt: sofort Oxyhämoglobinspektrum.

10,48 Uhr a. m.: Oxyhämoglobinspektrum; kein Methämoglobinstreifen.

10,53 Uhr a. m.: Methämoglobinstreifen deutlich!

10,57 Uhr a. m.: Methämoglobinstreifen stark! Blutlösung rotbraun.

12,0 Uhr a. m: Methämoglobinstreifen sehr stark; Blutlösung schokoladenbraun!

### Versuch 6b.

3. VI., 11,23 Uhr a. m.: Zur Kontrolle wurde die gleiche Blutlösung mit der gleichen 1%igen Hydrochinonlösung zu gleichen Teilen an der Luft vermischt; sofort danach: ziemlich deutlicher Methämoglobinstreifen

11,43 Uhr a. m.: starker M. Str.
1,10 Uhr p. m.: sehr starker M. Str.; Blut rotbraun.
3,20 Uhr: sehr starker M. Str.; Blut schokoladenbraun.

Es läßt sich also mit Bestimmtheit nachweisen, daß Hydrochinon ohne Sauerstoff kein Methämoglobin erzeugt. In schärfstem Kontrast dazu wirkt Chinon bei Abwesenheit von Sauerstoff sehr energisch:

### Versuch 7.

7. XI. 1911 40 ccm Rinderblut vom 6. XI. werden zentrifugiert, das Serum mit der obersten Blutkörperchenschicht sorgfältig abgehoben, die Hauptmasse der roten Blutkörperchen noch dreimal mit 0,9%iger Kochsalzlösung sorgfältig gewaschen. Von dem reinen Blutkörperchenbrei werden 1,5 ccm zu 20 ccm in Wasser gelöst (etwa 2% Hämoglobin) und in dem Apparat 3 mit gereinigtem Wasserstoff behandelt. Der kleinere Behälter des Apparats wird mit einer 0,01%igen Chinonlösung angefüllt, durch die vorher eine halbe Stunde lang Wasserstoff geleitet worden war.

Nach völligem Verschwinden der Oxyhämoglobinstreifen werden beide Lösungen unter Wasserstoff vermischt. Es trat sofort Braunfärbung ein, so daß in dem Augenblick, als das Spektroskop mit möglichst großer Geschwindigkeit vor die Lösung gehoben war, bereits ein sehr starker Methämoglobinstreifen im Rot zu sehen war, daneben die beiden Oxyhämoglobinstreifen. [Von diesen war der im Grün gelegene deutlich stärker ausgeprägt, als der im Gelb.][1])

In diesem Versuche kamen schätzungsweise 1,25 Mol Hämoglobin auf 1 Mol Chinon, also rund 1,6 Äquivalente Chinon auf 1 Äquivalent Hämoglobin. Der Überschuß an Chinon für die monomolekulare Reaktion ist also gering, trotzdem verläuft sie recht weitgehend an Umfang und vor allem außerordentlich rapid.

### Versuch 8.

11. XI. 1911 Frisch dargestelltes, aus 20%igem Alkohol schön kristallisiertes Pferdehämoglobin (I. Kristallisation) wird auf der Zentrifuge mit 20%igem Alkohol gewaschen, abzentrifugiert und — in unbekannter Menge — in Wasser gelöst. Die Lösung wird im Apparat 3 mit Wasserstoff reduziert, mit wasserstoffbehandelter 0,01%iger Chinonlösung unter Wasserstoff vermischt:

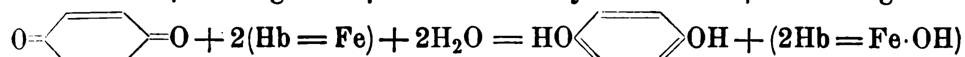
Momentan starke Methämoglobinbildung!

Zwischen Chinon und reinem reduzierten Hämoglobin tritt also eine sofortige Umsetzung ein, die kaum anders verstanden werden kann, als daß das Chinon unter Reduktion Sauerstoff abgibt oder freimacht, den das Hämoglobin unter Übergang in Methämoglobin aufnimmt.

1) Vgl. Heubner und Rosenberg, Biochem. Zeitschr. 38, 1912, S. 378.

Entsprechend der oben[1]) geäußerten Vermutung über die Reaktion des Chinonimins wäre also vielleicht auch hier zu formulieren:

Chinon + Hämoglobin + Wasser = Hydrochinon + Methämoglobin




Damit soll nicht ausgeschlossen sein, daß — eventuell auch nur als Nebenreaktion — Kondensation des Chinons vorkommen könnte.

## VII.

Der Unterschied zwischen Hydrochinon und Chinon, der bei der geschilderten Versuchsanordnung als ein qualitativer klar zum Ausdruck kommt, ist nun als ein quantitativer unter beliebigen Bedingungen stets wahrzunehmen.

Zunächst seien zwei Versuche wiedergegeben, die zwar in den gleichen Apparaten unter Ausschluß der atmosphärischen Luft vor sich gingen, in denen jedoch kein Bedacht darauf genommen war, die angewandten Lösungen von dem in ihnen enthaltenen Sauerstoff zu befreien.

Scheint dessen Menge auch gering zu sein, so ist das in Wahrheit nicht der Fall, da ja schon ein halbes Sauerstoffatom genügen dürfte, ein Hämoglobinmolekül in Methämoglobin zu verwandeln, das heißt also 0,5 mg Sauerstoff für 1 g Hämoglobin oder etwa 7,5 ccm natives Blut. Bedenkt man, daß das gleiche Volumen Wasser bei gewöhnlicher Temperatur etwa 0,3 mg Sauerstoff lösen kann und man ja mit Blutlösungen, d. h. -verdünnungen arbeiten muß, so ist leicht einzusehen, daß jede wässerige Flüssigkeit meist die notwendige Sauerstoffmenge enthalten wird, wenn man sie nicht sorgfältig davon befreit.

### Versuch 9.

24. V. 10: Rinderblut vom 23. V. wird auf das zehnfache Volumen verdünnt und im Apparat 1 mit der gleichen Menge einer 0,01%igen Chinonlösung gemischt, die vorher eine halbe Stunde lang mit Wasserstoff behandelt worden war.

Die Farbe der Mischung wird momentan braun, der Methämoglobinstreifen ist sofort sehr stark, während die Oxyhämoglobinstreifen erblassen.

### Versuch 10.

8. XI. 1911, 12,37 Uhr p. m.: Reduzierte Hämoglobinlösung von etwa 2% (sorgfältig gewaschene Blutkörperchen, vgl. Versuch 7) wird im Apparat 3 mit einer 1%igen Hydrochinonlösung, die nicht mit Wasserstoff behandelt war, vermischt.

Sofort danach: deutliche Oxyhämoglobinstreifen wahrnehmbar.

12,50 Uhr p. m.: Gut und scharf ausgebildete Oxyhämoglobinstreifen; daneben unsichere Andeutung des Methämoglobinstreifens im Rot.

1,12 Uhr p. m.: M. Str. deutlicher, doch noch sehr schwach.

4,30 Uhr p. m.: M. Str. stark ausgebildet!

---

1) S. 249.

Zu beachten ist, daß die Hydrochinonlösung in Versuch 10 100mal konzentrierter war als die Chinonlösung in Versuch 9, während die Konzentration des Hämoglobins sich etwa wie 2 : 1,5 verhielt. — Der Sauerstoffbedarf für 1 ccm der Hämoglobinlösung in Versuch 10 betrug etwa 0,01 mg; bei Sättigung mit Sauerstoff hätte die Hydrochinonlösung im Kubikzentimeter etwa 0,04 mg enthalten.

Einige weitere zahlenmäßige Resultate sind im folgenden tabellarisch kurz zusammengestellt; in diesen Versuchen wurde Blut oder Blutlösung mit Chinon- oder Hydrochinonlösung einfach an der Luft im Reagenzglas gemischt. (Die Angaben über die Konzentration beziehen sich auf die Mischung.)

Tabelle 4.

| Blut | | Chinon | | Hydrochinon | | Resultat |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Art | Konzentration in Prozenten | Lösungsmittel | Konzentration in Prozenten | Lösungsmittel | Konzentration in Prozenten | |
| Rind | 5 | Wasser | 0,005 (jedoch alte Lösung, z. T. zersetzt) | | | nach 10 Min. schwacher Methämoglobinstreifen. |
| Schwein | 45 | 0,9 prozentige Kochsalzlösung | 0,028 | | | nach 1 1/2 Min. M.Str. deutlich; nach 7 1/2 Min. Blut braunrot. |
| » | 16,7 | » | 0,042 | | | nach 1/2—3/4 Min. Blut deutlich rotbraun, fast schokoladefarben; nach 1 1/4 Min. M. Str. stark. |
| Rind | 5 | | | Wasser | 0,5 | sofort ziemlich deutlicher M. Str.; nach 20 Min. M. Str. stark; nach 2 Stdn. M. Str. sehr stark, Blut rotbraun; nach 4 Stdn. Blut rein braun. |
| Hammel | 5 | | | Wasser | 0,5 | nach 1 Std. deutlicher M. Str.; nach 1 1/2 Std. Blut braun. |

Sämtliche Beobachtungen stimmen also aufs beste mit der Annahme überein, daß Hydrochinon erst nach vor-

heriger Oxydation zum Chinon auf das Hämoglobin einwirkt, und daß also auch in diesem Falle Methämoglobin durch ein Oxydationsmittel (nur scheinbar durch ein Reduktionsmittel) erzeugt wird. Ob die Oxydation des Hydrochinons zum Chinon etwa durch das Oxyhämoglobin beschleunigt wird, muß dahingestellt bleiben, erscheint aber weder unmöglich noch unwahrscheinlich.

## VIII.

Eine fernere Stütze für die geschilderte Annahme bilden einige qualitative Beobachtungen. Löst man nämlich kleine Mengen von Hydrochinon oder Brenzkatechin in Blut, so findet man stets nach kurzer Zeit Methämoglobin. Dagegen konnte ich im Parallelversuch mit Resorzin gleiches nicht wahrnehmen, auch nicht nach viel längerer Zeitdauer (3 Stunden). Ebenso unterscheidet sich das rasch wirkende Pyrogallol von dem wenig wirksamen Phlorogluzin, das in einem Versuche auch nach 24 Stunden den Blutfarbstoff noch nicht verändert hatte. In einem zweiten Versuch wurden 0,1 g Phlorogluzin mit 10 ccm einer Blutlösung (1 : 10) geschüttelt; die Lösung blieb viele Stunden lang unverändert, zeigte allerdings nach 24 Stunden einen schwachen Methämoglobinstreifen. Also auch hier machte sich die Abhängigkeit der Wirksamkeit von der Fähigkeit, Chinon zu bilden, deutlich bemerkbar.

Es mußte von Interesse sein, auch im Tierversuch dem Verhalten der drei isomeren Diphenole in der Richtung nachzuforschen, ob ihre Befähigung zur Chinonbildung in dem Grad der Blutveränderung zum Ausdruck kommt. Die in der Literatur vorliegenden Versuche ließen eine sichere Orientierung gerade über diese Frage nicht zu. Daher wurden systematische Versuche an Hunden und Katzen angestellt, deren Resultate Tabelle 5, S. 258 wiedergibt.

Ein Unterschied der Wirkung ist also sicher festzustellen, insofern Resorzin den Blutfarbstoff bei Hunden schwächer, bei Katzen wenigstens langsamer verändert. Doch sind die Differenzen nur quantitativ und weniger auffallend wie im Reagenzglas. Nach längerer Dauer wirkte Resorzin an Katzen sogar beträchtlich stärker als Hydrochinon.

Für die allgemeine Giftigkeit der Di- und Triphenole gelten durchaus die gleichen Unterschiede, wie für ihre Wirkung auf den Blutfarbstoff, die ja natürlich auch ein Faktor der allgemeinen Giftigkeit ist. Aus

Tabelle 5.

| Versuchs-Nummer des Anhangs | Tier | Substanz | Dosis subkutan Millimol pro kg | I. Blutentnahme nach 1—1½ Stdn. M. Str. | II. Blutentnahme nach 5 Stdn. M. Str. | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 36 | Hund 3 | Hydrochinon | 0,91 | zweifelhaft | fehlt | |
| 37 | Hund 7 | Brenzkatechin | 0,91 | deutlich erkennbar, schwach | fehlt | |
| 38 | Hund 1 | Resorzin | 0,91 | sicher fehlend | fehlt | |
| 20 | Katze 5 | Hydrochinon | 0,45 | schwach, doch sicher erkennbar | schwach | Tier stirbt über Nacht. Im Leichenblut M. Str. schwach. |
| 21 | Katze 7 | Resorzin | 1,00 | zweifelhaft (sehr schwach?) | stark | Tier stirbt über Nacht. Im Leichenblut M. Str. deutlich. |

der Arbeit von Gibbs und Hare[1]) ergeben sich als minimale tödliche intravenöse Dosen für Hunde in Millimolen pro kg folgende Mittelzahlen:

Brenzkatechin: 0,4
Pyrogallol: 0,7 Hydrochinon: 0,8
Phlorogluzin: 8,7 Resorzin: 7,7.

Auch geben diese Autoren mit aller Bestimmtheit an, daß Phlorogluzin im Organismus der Hunde kein Methämoglobin erzeugt.

Für Katzen liefern die Versuche von Masing[2]) den mittleren Wert von 0,65 Millimol Brenzkatechin pro kg als minimale tödliche Dosis bei subkutaner Applikation. Nach Zufuhr von 0,87 Millimol Resorzin pro kg auf gleichem Wege sah er eine Katze im Lauf zweier Tage zugrunde gehen.

## IX. Aminophenol bei Sauerstoffabschluß.

Analog dem Hydrochinon verhält sich Aminophenol, insofern es ebenfalls — wenigstens in geringer, wenn auch genügender Konzentration — bei Sauerstoffabschluß kein Methämoglobin erzeugt. Als Beispiel sei der mit Ortho-Aminophenol angestellte Versuch 11 angeführt. Bei sehr großem Überschuß an Aminophenol scheinen

1) Archiv für (Anat. u.) Physiologie 1890, S. 344.
2 Inaug.-Dissert. Dorpat 1882.

jedoch störende Zwischenreaktionen einzutreten (Autooxydation des Aminophenols?), so daß trotz Sauerstoffmangel Methämoglobin erzeugt wird (Versuch 12).

### Versuch 11a.

9. V. 10: Frisches Schweineblut wird mit Wasser auf das Zehnfache verdünnt und im Apparat 1 mit Wasserstoff reduziert; der zweite Behälter des Apparates wird mit einer 0,01 %igen Lösung von salzsaurem Ortho-Aminophenol angefüllt, die vorher längere Zeit mit Wasserstoff behandelt worden war.

10. V. 9 Uhr a. m.: Reines Hämoglobinspektrum in der Blutlösung.
1,5 Uhr p. m.: Mischung gleicher Volumina der beiden Lösungen unter Wasserstoff.
1,10 Uhr p. m.: Reines Hämoglobinspektrum.
1,35 Uhr p. m.: » »
4,10 Uhr p. m.: » »
6,40 Uhr p. m.: » »
11. V. 10 Uhr a. m.: » »
5 Uhr p. m.: » »
12. V. 10 Uhr a. m.: » »
12,7 Uhr p. m.: Flüssigkeit aus dem Apparat entfernt, in einem Reagenzglas mit Luft geschüttelt.
12,9 Uhr p. m.: Reines Oxyhämoglobinspektrum.
12,32 Uhr p. m.: Methämoglobinstreifen in Rot deutlich.
12,50 Uhr p. m.: M.-Str. sehr stark; Blutlösung braunrot.

### Versuch 11b.

Zur Kontrolle wurde die gleiche Blutlösung, die zu dem Versuch a diente, auch bereits am 10. V. mit einem gleichen Volumen der Aminophenollösung an der Luft vermischt.

10. V. 10., 4,11 Uhr p. m.: Mischung.
4,18 Uhr p. m.: Keine Veränderung.
4,55 Uhr p. m.: Methämoglobinstreifen eben wahrnehmbar.
6,35 Uhr p. m.: Methämoglobinstreifen deutlich; Blutfarbe dunkelrot.
11. V. 10 Uhr a. m.: Methämoglobinstreifen stark; Blutfarbe braunrot.

In beiden Versuchen kamen etwa $1^2/_3$ Äquivalente Aminophenol auf ein Äquivalent Hämoglobin.

### Versuch 12.

4. V. 10: Rinderblut vom 3. V. wird auf das Zehnfache mit Wasser verdünnt, im Apparat 1 mit Wasserstoff reduziert. In den zweiten Behälter kommt eine 0,2 %ige Lösung von salzsaurem Ortho-Aminophenol, die vorher längere Zeit mit Wasserstoff behandelt worden war.

5. V. 10 Uhr a. m.: zeigt die Blutlösung das reine Hämoglobinspektrum.
10,48 Uhr a. m.: werden beide Lösungen unter Wasserstoff vermischt.
10,52 Uhr a. m.: bereits sehr deutliches Methämoglobinspektrum.

7. V. 10: Flüssigkeit noch im Apparat abgeschlossen, zeigt starken Methämoglobinstreifen, daneben reines Hämoglobinspektrum (die Doppelstreifen des Oxyhämoglobins fehlen also). Nach Öffnen des Apparats und Berührung der Flüssigkeit mit der Luft zeigen sich neben dem Methämoglobinstreifen sofort die Oxyhämoglobinstreifen.

Es kamen mehr als 30 Äquivalente Aminophenol auf 1 Äquivalent Hämoglobin.

Die letzte Beobachtung des Versuchs 12 kann als Argument dafür verwertet werden, daß die dem Oxyhämoglobin entsprechenden Streifen in dem sogenannten »Methämoglobinspektrum« der Lehrbücher usw. in der Tat nur von beigemischtem Oxyhämoglobin herrühren und dem Farbstoff Methämoglobin an sich nicht zukommen, wenigstens nicht beide[1]).

Zweifellos stützt Versuch 11 die aus anderen Beobachtungen abgeleitete Schlußfolgerung (vgl. S. 249), daß die Aminophenole wie die Diphenole erst selbst oxydiert werden und danach sekundär als Oxydationsmittel auf den Blutfarbstoff einwirken. Die oben aufgezeigten quantitativen Unterschiede zwischen der Ortho- und Paraverbindung einerseits und der Metaverbindung andererseits dürfen auch hier auf die Fähigkeit zur Bildung der chinoiden Form (Chinonimine) zurückgeführt werden.

## X. Einfache Stickstoffverbindungen.

Zum Unterschied von den Diphenolen besitzen jedoch die Aminophenole, außer der (vorhandenen oder fehlenden) Oxydierbarkeit zum Chinon, auch noch eine besondere Reaktionsfähigkeit am Stickstoff, durch die offenbar wieder andersartige Substanzen entstehen können, denen ebenfalls eine Wirkung auf den Blutfarbstoff zukommt. Es ist bekannt, daß Anilin Methämoglobin erzeugt; und zwar geschieht dies nicht nur im Organismus, wo ja leicht aus Anilin Aminophenol gebildet wird, sondern auch im Reagenzglas. Fügt man zu etwas Blut einen Tropfen Anilin, so erfolgt zunächst nichts, nach einiger Zeit tritt unter gleichzeitiger Koagulation die Methämoglobinfarbe auf.

Dimethylanilin $\langle\quad\rangle N\langle{CH_3 \atop CH_3}$ besitzt, wie ich mich überzeugt habe, diese Wirkung nicht mehr; dagegen wirkt methämoglobinbildend das isomere, asymmetrische Meta-Xylidin ${CH_3\langle\quad\rangle NH_2 \atop \qquad CH_3}$, das nicht mehr in ein Para-Aminophenol, wenn auch noch in ein Ortho-Aminophenol übergehen kann.

---

1) Vgl. Heubner u. Rosenberg, a. a. O.

Überdies ist ja bekannt, daß Stickstoffverbindungen auch ohne aromatischen Kern, wie salpetrige Säure, Hydroxylamin usw., sehr energische Methämoglobinbildner sind. Da auch hier solche Stoffe in Betracht kommen, die als Reduktionsmittel bekannt sind, obwohl Methämoglobin als Oxydationsprodukt des Blutfarbstoffs aufzufassen ist, schien es aussichtsreich, mit der gleichen Methode, die beim Hydrochinon Anwendung fand, den Reaktionsmechanismus zu studieren. Ich unternahm daher einige Versuche in den oben angegebenen Apparaten, in denen ich die genannten Stickstoffverbindungen mit reduziertem Blutfarbstoff in Reaktion treten ließ. Auf diese Weise ließ sich auch unabhängig vom aromatischen Kern feststellen, welche Oxydationsstufe des Stickstoffs zur Methämoglobinerzeugung erforderlich ist; vom Hydrazin ist ja bekannt, daß es kein typisches Methämoglobin erzeugt, sondern reduziertes Hämoglobin und Zersetzungsprodukte des Moleküls (Hämochromogen und dergleichen[1]).

Versuch 13 (Nitrit).

15. VII. 1910: Frisches Rinderblut wird auf das zehnfache Volumen mit Wasser verdünnt und in dem Apparat 1 mit Wasserstoff reduziert; der zweite Behälter des Apparats wird mit einer 0,005 %igen Natriumnitritlösung angefüllt, die vorher mit Wasserstoff behandelt war.

17. VII. 9 Uhr a. m.: Reines Hämoglobinspektrum.
12,15 Uhr p. m.: Mischung beider Lösungen unter Wasserstoff.
12,25 Uhr p. m.: Reines Hämoglobinspektrum.
12,50 Uhr p. m.: Methämoglobinstreifen schwach, doch deutlich.
1 Uhr p. m.: M.-Str. sehr deutlich.
3,15 Uhr p. m.: M.-Str. ziemlich stark.

18. VII. 8 Uhr a. m.: idem.

Das Verhältnis der reagierenden Substanzen betrug etwa 1 Mol Nitrit auf 1 Mol Hämoglobin.

Versuch 14 (Hydroxylamin).

23. VIII. 10: Zehnfach mit Wasser verdünntes Rinderblut wird in Apparat 1 mit Wasserstoff reduziert; eine Lösung von Hydroxylaminchlorid wird mit Soda neutralisiert und mit Wasser auf 0,006 % verdünnt; diese Lösung wird mit Wasserstoff behandelt und in den zweiten Behälter des Apparats gefüllt.

24. VIII. p. m.: Reines Hämoglobinspektrum.
5,50 Uhr p. m.: Mischung beider Lösungen unter Wasserstoff, wobei sehr rasch der M.-Str. im Rot auftritt.
5,55 Uhr p. m.: M.-Str. sehr deutlich, Blutfarbe braunrot.

1) Hüfner, Archiv für (Anat. u.) Physiol. 1894, S. 156; 1899, S. 499. — v. Zeynek, Zeitschr. f. physiol. Chemie 23, S. 492. — Letsche, Zeitschr. f. physiol. Chemie 67, 1910, S. 177ff.

In dem Versuch trat etwa 1 Mol Hydroxylamin mit einem Mol Hämoglobin in Reaktion.

Versuch 15 (Hydroxylamin).

13. XI. 1911: Lösung von reinem, kristallisiertem Oxyhämoglobin (vom Pferd, erste Kristallisation aus 20%igem Alkohol), deren Konzentration nach Sahli bestimmt 3,9% betrug, wird in dem Apparat 3 mit Wasserstoff reduziert und 3,45 Uhr p. m. unter Wasserstoff mit einer 0,01%igen (neutralisierten) Lösung von Hydroxylaminchlorid vermischt, nachdem diese vorher mit Wasserstoff behandelt worden war.

Nach wenigen Augenblicken ist ein starker Methämoglobinstreifen wahrzunehmen, während die Farbe der Lösung braunrot wurde. Zwei Stunden später (5,45 Uhr p. m.) ist die Farbe die gleiche.

Hier reagierten etwa 0,6 Mol Hydroxylamin mit 1 Mol Hämoglobin.

Die Versuche lehren also, daß sowohl Nitrit wie auch Hydroxylamin noch bei Sauerstoffmangel Methämoglobin erzeugen, und daß speziell das Hydroxylamin direkt und fast momentan mit Hämoglobin reagiert.

Bereits Letsche[1]) hat diese Beobachtung gemacht und dabei noch quantitativ festgestellt, daß die Umsetzung bereits in beträchtlichem Ausmaß vor sich geht, wenn 2 Mole Hydroxylamin auf 1 Mol Hämoglobin gegenwärtig sind. Er beurteilt die Reaktion ebenfalls im Anschluß an Küster[2]) als eine direkte Oxydation. Demgegenüber betrachtet er jedoch die Umsetzung des Hydroxylamins mit Oxyhämoglobin als eine Reduktion, was er durch den Nachweis eines bei der Reaktion entstehenden, in der Hauptsache als Stickstoff erwiesenen Gases belegen zu können meint.

Mir scheint es nicht angängig, zwischen der Methämoglobinbildung aus Oxyhämoglobin und aus reduziertem Hämoglobin einen prinzipiellen Unterschied zu machen. Alle bisher bekannten Tatsachen ordnen sich so leicht der Annahme Küsters über die Natur des Methämoglobins ein, daß diese als Grundlage für solche Betrachtungen festgehalten werden sollte; andernfalls bleiben viele hierhergehörigen Tatsachen ohne verknüpfendes Band. Küster hält das Methämoglobin für eine Form des Blutfarbstoffs, in der sich das Eisen in einer höheren Oxydationsstufe (als sogenanntes dreiwertiges Eisen) findet; demgegenüber entspricht das Eisen im Hämoglobin und Oxyhämoglobin der gleichen (»zweiwertigen«) Oxydationsstufe, wie sie in den Eisenoxydulsalzen gegeben ist. An dieser Oxydulstufe des Eisens haftet die Fähigkeit des Blutfarbstoffs und

1) Zeitschr. f. physiolog. Chemie **76**, 1912, S. 412.
2) a. a. O.

seiner Derivate, Sauerstoff und andere Gase »locker«, molekular zu binden; ihr Verlust durch Oxydation des Eisens geht mit dem Verlust der Gasbindung einher.

Aus diesem Grunde ist es ja auch möglich, durch methämoglobinbildende Oxydationsmittel (wie Ferricyankalium) den locker gebundenen Sauerstoff auszutreiben[1]) und auf diese Reaktion sogar eine quantitative Bestimmmungsmethode dieses Sauerstoffs zu gründen[2]). Wenn also bei anderen Methämoglobinbildnern die Entwicklung dieses Sauerstoffs aus Oxyhämoglobin ausbleibt, so darf man den Grund dafür wohl zunächst in Nebenreaktionen suchen, während die Methämoglobinbildung selbst stets als Oxydation aufzufassen ist. Zur Annahme von irgendwelchen Nebenreaktionen gelangt übrigens Letsche selbst, um die mit einer einfachen Reaktionsformel nicht übereinstimmende Menge des entwickelten Stickstoffs zu erklären[3]). Wichtig ist an seinen außerordentlich sorgfältigen Feststellungen, daß offenbar erst bei einem Verhältnis von 2 Molen Hydroxylamin auf 1 Mol Hämoglobin die Oxydation zu Methämoglobin glatt und vollständig erfolgt.

Sehr interessant ist in diesem Zusammenhang eine Beobachtung von Haber[4]) über das Verhalten von anorganischen Eisenverbindungen gegenüber Hydroxylamin. Während es lange bekannt ist, daß diese Substanz bei saurer Reaktion Ferrisalze glatt reduziert, fand er bei alkalischer Reaktion eine Oxydation von Ferroverbindungen, z. B. Ferrohydroxyd oder einer Lösung des Hydroxyds in ammoniakalischem Salmiak. (Kupferoxydhydrat wird unter gleichen Bedingungen reduziert!)

Bei der Methämoglobinbildung durch Ferricyanid muß man eine Oxydation von Ferroeisen durch Ferrieisen annehmen, die übrigens in der anorganischen Chemie nicht unbekannt ist.

## XI. Substituierte Anilinderivate im Tierversuch.

Der doppelte Weg, auf dem stickstoffhaltige Benzolderivate zu Methämoglobinbildnern werden können — durch Oxydation am Stickstoff (zu Phenylhydroxylamin oder ähnlichen Substanzen) oder durch

1) v. Zeynek, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1899, S. 467. — Hüfner, ebenda S. 491.

2) J. Haldane, Journal of Physiology **22**, 1897, S. 298; **25**, 1900, S. 295. — Barcroft und Haldane, ebenda **28**, 1902, S. 232.

3) Eine summarische Formel, die, mehrere durchaus mögliche Reaktionen zusammenfassend, Letsches Befunden entspräche, würde etwa lauten:



$$4\,NH_2OH + 2\,HbO_2 = 2\,HbOH + N_2 + NO_3NH_4 + 3\,H_2O.$$

4) Berichte der deutsch. chem. Gesellsch. **29**, 1896, S. 2444.

Tabelle 6.

| Versuchs-nummer (Anhang) | Substanz | Formel | Tier | Dosis in Millimol pro kg | Applika-tions-weise | Befund (M. Str. = Methämoglobinstreifen) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 22 | 1,3 Dimethyl-amino (2)-aet-oxy (5)-benzol | $CH_3$ / $C_2H_5O$-⟨ ⟩-$NH_2$ / $CH_3$ | Katze 8 | 0,67 | subkutan | nach 16 Min. kein M. Str. nachweisbar; nach 1 Std. 40 Min. kein M. Str.; nach 7½ Stdn. kein M. Str.; nach 24 Stdn. M. Str. zweifelhaft; überlebt. |
| 23 | » | » | Katze 9 | 2,7 | » | nach 15 Min. kein M. Str. nachweisbar; nach 1 Std. 40 Min. M. Str. zweifelhaft; nach 7½ Stdn. M. Str. deutlich; nach 24 Stdn. M. Str. angedeutet; nach 34 Stdn. Tod. Im Leichenblut M. Str. zweifelhaft. |
| 24 | 1,3 Dimethyl-amino (2)-xy-lenol (5) | $CH_3$ / HO-⟨ ⟩-$NH_2$ / $CH_3$ | Katze 10 | 0,72 | innerlich | nach 25 Min. M. Str. ziemlich schwach, doch sehr deutlich; nach 1 Std. 20 Min. sehr deutliche Cyanose der Schleimhäute; nach 4 Stdn. sehr starke Cyanose, Apathie, M. Str. sehr stark; nach 7 Stdn. kaum gebessert; nach 24 Stdn. ziemlich erholt, Cyanose und M. Str. schwach. |
| 25 | » | » | Katze 11 | etwa 3,0 | » | nach 18 Min. starke Cyanose, im Blut sehr starker M. Str.; nach 50 Min. maximale Cyanose, Bewußtlosigkeit; nach 2 Stdn. Tod. |
| 39 | Asymmetr. Meta-Xylidin | $CH_3$-⟨ ⟩-$NH_2$ / $CH_3$ | Hund 8 | etwa 1,2 | » | nach 1 Std. kein M. Str. nachweisbar; nach 2 Stdn. keine Cyanose; nach 17 Stdn. dasselbe. |
| 40 | » | » | Hund 9 | 1,95 | subkutan | nach 30 Min. kein M. Str. nachweisbar; nach 2 Stdn. M. Str. zweifelhaft; nach 8 Stdn. M. Str. sehr schwach, doch eben sicher erkennbar; nach 24 Stdn. M. Str. zweifelhaft. |

Tabelle 7.

| Versuchs-nummer (Anhang) | Substanz | Formel | Tier | Dosis in Millimol pro kg | Applikations-weise | Befund (M. Str. = Methämoglobinstreifen) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 26 | Dichloranilin | $Cl\langle\;\rangle NH_2$ [below: Cl] | Katze 12 | 0,97 | innerlich | nach 17 Min. M. Str. deutlich; nach 37 Min. schwere Cyanose, Benommenheit; nach 2 Stdn. Tod. |
| 27 | Dichloracet-anilid | $Cl\langle\;\rangle NH\cdot CO\cdot CH_3$ [below: Cl] | Katze 13 | 0,77 | » | nach 10 Min. kein M. Str.; nach 30 Min. M. Str. zweifelhaft; nach 1 1/2 Stdn. M. Str. sehr deutlich, Cyanose; nach 3 1/2 Stdn. hochgradige Cyanose, M. Str. sehr stark; nach 5 1/2 und 24 Stdn. dasselbe; nach 48 Stdn. M. Str. schwach, doch noch immer deutlich. |
| 28 | Trichlor-anilin | $Cl\langle\;\rangle NH_2$ [above: Cl; below: Cl] | Katze 14 | 1,95 | » | nach 14 Min. M. Str. deutlich; nach 35 Min. deutliche Cyanose; nach 1 1/2 Stdn. schwere Cyanose; ebenso nach 5 Stdn. und 9 Stdn.; nach 24 Stdn. noch immer starke Cyanose; nach 30 Stdn. Besserung. |
| 41 | » | » | Hund 10 | 0,51 | » | nach 1 Std. geringe Cyanose, M. Str. sehr schwach, doch deutlich; nach 5 Stdn. Cyanose mäßig stark; nach 24 Stdn. Cyanose noch merklich. |
| 29 | Trichloracet-anilid | $Cl\langle\;\rangle NH\cdot CO\cdot CH_3$ [above: Cl; below: Cl] | Katze 15 | etwa 0,64 | » | nach 70 Min. Blut dunkel, M. Str. deutlich; nach 3 Stdn. M. Str. sehr deutlich; nach 6 1/2 Stdn. starke Cyanose; nach 24 Stdn. M. Str. noch sehr deutlich; nach 30 Stdn. M. Str. schwach. |
| 42 | » | » | Hund 11 | 1,28 | » | nach 30 Min. kein M. Str. nachweisbar; nach 2 Stdn. M. Str. deutlich, nicht sehr stark; nach 8 Stdn. M. Str. stark; nach 24 Stdn. M. Str. stark, Blut dunkel mit bräunlicher Nuance gefärbt; nach 48 Stdn. M. Str. ganz schwach angedeutet. |

Oxydation zu einem Chinonimin —, ist auch im Organismus gegeben und wird im Einzelfall je nach den Bedingungen einseitig oder nach beiden Richtungen — gleichzeitig oder nacheinander — betreten. Dies zeigen neben den bisher bekannten Tatsachen und einigen bereits angeführten Ergebnissen die Versuche der Tabelle 6 und 7, in denen die Möglichkeit zur Bildung von Chinonimin durch die molekulare Struktur der angewandten Substanzen eingeschränkt oder ausgeschaltet war.

Die Versuche lassen mehrere Schlußfolgerungen zu: Wie Versuch 28 und 41 ergeben, bewirkt die Besetzung der Para- und der beiden Orthostellen im Anilin durch Chlor keine Aufhebung der Wirkung auf den Blutfarbstoff. Soweit unsere bisherigen Kenntnisse reichen, wird aber Halogen und besonders Chlor im Organismus recht schwer vom aromatischen Kern abgesprengt[1]). Man ist also zu dem Schluß genötigt, daß das nach innerlicher Applikation bereits 14 Minuten später wahrnehmbare Methämoglobin (Versuch 28) einer andersartigen Veränderung im Molekül des Trichloranilins seine Entstehung verdankt; diese Veränderung kann wohl nur in Oxydation am Stickstoff gesucht werden. Der Anilinstickstoff ist also angreifbar, auch ohne daß am Benzolkern (in Ortho- oder Parastellung) vorherige Oxydation erfolgte. Doch bleibt es sehr interessant, daß Dichloranilin entschieden giftiger ist als Trichloranilin; auch die Wirkung auf das Blut erfolgt mindestens rascher, wie der Vergleich von Versuch 26 und 28 deutlich zeigt, besonders wenn man die doppelt so hohe Dosis des Trichloranilins beachtet. Es darf daraus wohl gefolgert werden, daß das dem stickstofftragenden benachbarte Kohlenstoffatom des Benzolkerns im Stoffwechsel leicht angreifbar ist, etwa oxydiert werden kann und dann Gelegenheit zur Bildung von o-Chinonimin bietet.

Daß in der Tat Oxydation des aromatischen Kerns in Orthostellung vorkommt, erhellt aus verschiedenen Tatsachen: Der Befund von o-Oxycarbanil im Hundeharn[2]) nach Eingabe von Acetanilid ist gar nicht anders zu verstehen. Hildebrandt[3]) beschrieb o-Oxydation am Dimethyl-p-Toluidin und p-Brom-dimethylanilin. Ferner ist längst bekannt, daß aus Phenol neben reichlich Hydrochinon etwas Brenzkatechin entsteht. Auch das Auftreten von Muconsäure

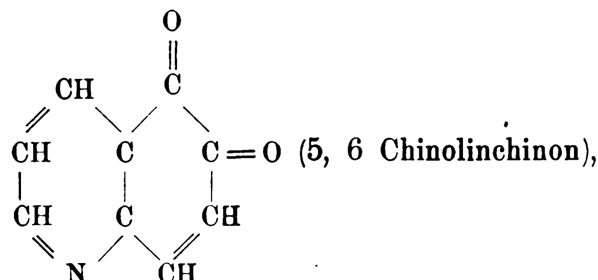
1) Vgl. A. Heffter, Ausscheidung körperfremder Substanzen im Harn. — Ergebnisse der Physiologie 4, 1905, S. 236.

2) Vgl. unten S. 269.

3) Hofmeisters Beiträge zur chem. Physiol. u. Pathol. 9, 1907, S. 470.

$$\begin{array}{l} COOH\,CH = CH \\ \qquad\qquad\quad | \\ COOH\,CH = CH \end{array}$$

im Kaninchenharn nach Benzolfütterung[1]) weist auf die Zwischenstufen Brenzkatechin — Orthochinon hin. Fühner[2]) isolierte nach Chinolinfütterung aus Kaninchenharn das Orthochinon:




das nach seinen Beobachtungen erst im Harn aus dem entsprechenden Brenzkatechinderivat (5,6 Dioxychinolin) entsteht.

Die Azetylierung am Stickstoff des Trichloranilins scheint merkwürdigerweise die Wirksamkeit gegenüber dem Blutfarbstoff kaum zu beeinflussen; jedenfalls sind in den Versuchen 28, 29 und 41, 42 keine irgendwie frappanten Differenzen zu konstatieren, falls man die Ungleichheiten der Dosierung gehörig in Rechnung zieht. Beim Dichloranilin ist die abschwächende Wirkung der Azetylierung allerdings deutlicher; vielleicht verlangsamt sie hier nur die Chinonbildung nach erfolgter Oxydation in Orthostellung.

Von größerer Bedeutung als die Azetylierung des Stickstoffs scheint für die Ausschaltung der Blutwirkung die Äthylierung des Hydroxyls im Aminophenol zu sein, sowie die Besetzung der dem Stickstoff benachbarten Stellen durch Methyl. Und zwar lehrt der Vergleich von Versuch 1a und 1b mit Versuch 22 und 24 (vgl. die Zusammenstellung auf Tabelle 8), daß gerade die Kombination dieser beiden Faktoren von vorteilhaftestem Effekt ist. Offenbar wird dadurch die Regeneration von Aminophenol bzw. Chinonimin im Organismus beträchtlich eingeschränkt oder verlangsamt. Auffallend ist es gewiß, daß die Besetzung der drei zum Stickstoff gleich orientierten Stellen (o-, o-, p-) im Trichloranilin und im Dimethylaminoaethoxybenzol durch verschiedene relativ indifferente Gruppen so verschiedenartigen Einfluß ausübt. Für einen Deutungsversuch

1) **Jaffé**, Zeitschr. für physiolog. Chemie **62**, 1910, S. 58.

2) **Arch**. f. exper. Pathol. u. Pharmakol. **55**, 1906, S. 27.

Tabelle 8.

**Zusammenstellung von Versuchen an Katzen.**

(Cyanose oder Methämoglobinstreifen fehlend: 0; zweifelhaft: ?; schwach: +; deutlich: ++; stark: +++; sehr stark: ++++).

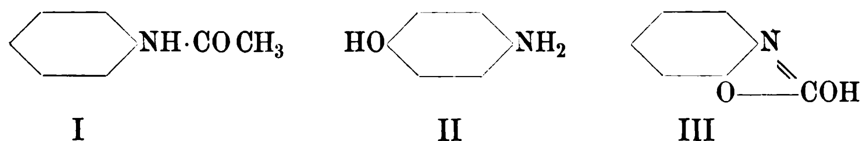
| Versuchsnummer | Substanz | Formel | Dosis in Millimol pro kg | Applikationsweise | Methämoglobinbildung nach | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | 0—30 Min. | 30—60 Min. | 1—2 Stdn. | 2—6 Stdn. | 6—12 Stdn. | 20—30 Stdn. |
| 17 | Para-Amino-phenol | $HO\langle\;\rangle NH_2$ | 0,34 | subkutan | ++ | | +++ | ++++ | ++++ | ++++ Tod. |
| 24 | Dimethylamino-xylenol | $CH_3$<br>$HO\langle\;\rangle NH_2$<br>$CH_3$ | 0,72 | innerlich | ++ | | +++ | ++++ | ++++ | + |
| 22 | Dimethyl-aminoaethoxy-benzol | $CH_3$<br>$C_2H_5O\langle\;\rangle NH_2$<br>$CH_3$ | 0,67 | subkutan | 0 | | 0 | | 0 | ? |
| 1a | Dimethyl-phenacetin | $CH_3$<br>$C_2H_5O\langle\;\rangle NH\cdot CO\cdot CH_3$<br>$CH_3$ | 1,00 | innerlich | | 0 | 0 | | 0 | |
| 1b | Phenacetin | $C_2H_5O\langle\;\rangle NH\cdot CO\cdot CH_3$ | 1,11 | innerlich | | ++ | +++ | ++++ | ++ | 0 |
| 28 | Trichloranilin | Cl<br>$Cl\langle\;\rangle NH_2$<br>Cl | 1,95 | innerlich | ++ | +++ | ++++ | ++++ | ++++ | +++ |
| 29 | Trichloracet-anilid | Cl<br>$Cl\langle\;\rangle NH\cdot CO\cdot CH_3$<br>Cl | etwa 0,64 | innerlich | | | ++ | +++ | +++ | ++ |

scheinen mir die bisher ermittelten Tatsachen noch nicht ausreichend; doch dürfte es sich lohnen, sie zu vervollständigen, da dies vermutlich neue Einblicke in die Stoffwechselchemie aromatischer Substanzen gewähren wird. Zunächst hat man natürlich in der Oxydierbarkeit der Methylgruppen die prinzipielle Differenz zu suchen.

## XII.

Als ein allgemeineres Ergebnis der geschilderten Untersuchungen darf hervorgehoben werden, daß von neuem unter verschiedenen Tierarten sehr beträchtliche Unterschiede des Stoffwechsels nachzuweisen waren. Kaninchen können Aminophenole mit größter Geschwindigkeit in ein unwirksames Derivat verwandeln, was Fleischfressern nicht möglich ist. Aber auch zwischen den beiden so nah verwandten Tierarten wie Hund und Katze bestehen sehr auffallende Differenzen, die wohl prinzipiell nur quantitativer Natur sind, zum Teil aber geradezu als qualitative imponieren. Dies gilt z. B. für die Fähigkeit der Katzen, aus Resorzin und Metaamidophenol stark giftige und methämoglobinbildende Substanzen zu machen. Offenbar prägen sich auch bei der Verarbeitung des Benzolkerns im Stoffwechsel die Artunterschiede schärfer aus als bei aliphatischen Verbindungen, ähnlich wie es ja vom Purinkern bereits bekannt ist. Dies ist natürlich bei der Verallgemeinerung experimenteller Befunde wohl im Auge zu behalten.

Eine sehr markante hierher gehörige Tatsache ist übrigens schon seit langem bekannt. Jaffé und Hilbert[1]) stellten einen wichtigen Unterschied im Abbau des Acetanilids fest. Diese Substanz (I) erscheint im Harn von Kaninchen als p-Aminophenol (II), von Hunden als o-Oxycarbanil (III):




Endlich sei eine an anderer Stelle bereits geäußerte[2]) Folgerung hier wiederholt, die sich aus der Auffassung ergibt, daß das Eisen

1) Zeitschr. f. physiol. Chemie **12**, 1888, S. 295. — P. Hilbert, Inaug.-Dissert., Königsberg 1888.

2) Therapeutische Monatshefte **26**, 1912, S. 44.

des Blutfarbstoffs der Oxydulstufe entspricht. Da nämlich sicherlich die Hauptmenge des mit der Nahrung zugeführten Eisens Oxydeisen ist, so muß alles Eisen, das sich am Aufbau des Hämoglobins beteiligt, reduziert werden. Überdies hat M. B. Schmidt kürzlich erwiesen, daß Ferrum oxydatum saccharatum das Blut anämisch gemachter Mäuse zur Norm zurückführt[1]). Auch die Erholung von der Methämoglobinvergiftung ist nur durch einen Reduktionsvorgang möglich. In dieser Hinsicht ist es wichtig, daß wir Reduktion von Ferrieisen durch Organismen, z. B. Pilze, wohl kennen[2]). Neuerdings haben auch noch Harris und Creighton den Nachweis geführt, daß in der überlebenden Katzenleber nach Zufuhr von Ferrichlorid reichlich Ferroeisen gebildet wird, weniger in der überlebenden Lammniere[3]) Die Anschauung Küsters von der Oxydulstufe des Hämoglobineisens wird also auch von dieser Seite her bestens gestützt.

## Zusammenfassung.

1. Mehrwertige Phenole und Aminophenole verändern den Blutfarbstoff als solche nicht, sondern erst nach vorheriger Oxydation.

2. Die Oxydation führt bei den Ortho- und Paraverbindungen — anscheinend besonders schnell bei Gegenwart von Oxyhämoglobin — zu Chinonen oder Chinoniminen, die außerordentlich rasch Methämoglobin erzeugen; — bei den Metaverbindungen ist Oxydation neuer Kohlenstoffatome oder des Stickstoffs notwendig.

3. Stickstoff am Benzolkern kann auch ohne intermediäre Chinonbildung oxydiert werden.

4. Hydroxylamin oxydiert Hämoglobin auch bei Sauerstoffausschluß.

5. Einführung zweier Methylgruppen in Anilinderivate, von denen eine zum Stickstoff orthoständig, die andere ortho- oder paraständig ist, drückt die Giftigkeit der Substanz, darunter die für den Blutfarbstoff stark herab. Zwei orthoständige Methylgruppen nehmen insonderheit dem Phenetidin nahezu jede methämoglobinbildende Fähigkeit.

6. Die Empfindlichkeit von Kaninchen, Hunden und Katzen gegen Methämoglobinbildner der aromatischen Reihe ist — wie schon be-

1) Verh. d. deutsch. pathol. Gesellsch. **15**, 1912, S. 91. — Zitiert nach Zentralbl. f. d. gesamte Innere Medizin **4**, 1913, S. 463.

2) Vgl. z. B. Lieske, Pringsheims Jahrbücher für wissenschaftliche Botanik **50**, 1911, S. 328.

3) Biochemical Journal **6**, 1912, S. 429. — Zitiert nach Zentralblatt f. die gesamte innere Medizin **4**, 1913, S. 339.

kannt — sehr verschieden. Diese Differenz ist sicher mindestens zum Teil in verschiedenartiger Verarbeitung der eingeführten Substanzen im Stoffwechsel begründet.

7. Mehrere gelegentliche Beobachtungen (Versuch 7, 9, 12) sprechen deutlich dafür, daß das Spektrum des reinen Methämoglobins zwei den Oxyhämoglobinstreifen im Gelb und Grün entsprechende Verdunkelungen nicht besitzt, sondern nur einen schwachen Schatten in jener Spektralregion; falls die beiden Streifen sichtbar sind, rühren sie offenbar von beigemengtem Oxyhämoglobin her.

8. Das Verhalten des Hämoglobins gegenüber Hydroxylamin und Chinon stimmt besser zu der Annahme, daß es Ferro- als daß es Ferrieisen enthält.

## Anhang.

Versuchsprotokolle (M. Str. stets = Methämoglobinstreifen).

Die von mir verwendeten Präparate erhielt ich als Geschenk, zum Teil von Herrn Professor Borsche in Göttingen, zum Teil von der Chemischen Fabrik E. Merck in Darmstadt. Beiden sei auch an dieser Stelle mein wärmster Dank zum Ausdruck gebracht. Herrn Professor Borsche verdanke ich:

o-p-Dichloranilin.
o-o-p-Trichloranilin.
o-p-Dichloracetanilid.
o-o-p-Trichloracetanilid.

Der Firma E. Merck verdanke ich:

o-Aminophenol-chlorhydrat.
m-Aminophenol-chlorhydrat.
p-Aminophenol-chlorhydrat.
Asymmetrisches m-Xylidin-chlorhydrat.
(1,3)Dimethyl-(2)amino-xylenol (5)-chlorhydrat.
(1,3)Dimethyl- (2)amino- (5)aethoxy-benzol-chlorhydrat,
(1,3)Dimethyl- (5)aethoxy-acetanilid (2)(= Dimethylphenacetin).

### I. Versuche an Katzen.

#### Versuch 16.

Katze 3, schwarz-weiß, 2,39 kg schwer erhält

12. II. 1912, 11,27 Uhr a. m.: 1,2 ccm einer 10%igen Lösung von o-Aminophenolchlorid subkutan.
11,46 Uhr a. m.: sehr starke Cyanose (viel stärker als bei Katze 4); Schleimhäute blaßviolett.
11,50 Uhr a. m.: schwere Atemnot.
11,54 Uhr a. m.: Benommenheit.
11,58 Uhr a. m.: Krämpfe.

12,3 Uhr p. m.: Völlige Bewußtlosigkeit, oberflächliche rasche Atmung.
12,16 Uhr p. m.: Völlige Bewußtlosigkeit, oberflächliche rasche Atmung.
12,30 Uhr p. m.: Völlige Bewußtlosigkeit, oberflächliche rasche Atmung.
12,37 Uhr p. m.: Krämpfe.
1,0 Uhr p. m.: Agonische Atmung.
1,20 Uhr p. m.: tot gefunden.

Versuch 17.

Katze 4, braun, 3,64 kg, erhält
12. II. 12, 11,25 Uhr a. m.: 1,8 ccm einer 10%igen Lösung von salzsaurem p-Aminophenol subkutan.
11,44 Uhr a. m.: Cyanose; Blut abgezapft: M. Str. deutlich.
12,45 Uhr p. m.: Beschleunigte Atmung, beginnende Atemnot.
3,30 Uhr p. m.: Apathie, Seitenlage.
13. II. 12, 9,40 Uhr a. m.: Hochgradige Apathie, Schwäche, starke Schleimhautcyanose, Schwellung der Oberlippe; Blut aus dem Ohr nicht zu erhalten wegen starker Gefäßkontraktion. — Rektaltemperatur 35,1°.
6 Uhr p. m.: Tod! Leichenblut zeigt keinen sicheren M.-Str. (zweifelhaft).

Versuch 18.

Katze 5, grauweiß, 3,15 kg, erhält
12. II. 12, 11,30 Uhr a. m.: 1,6 ccm einer 10%igen Lösung von salzsaurem m-Aminophenol subkutan.
11,49 Uhr a. m.: Schleimhäute nicht verändert; Blut aus dem Ohr zeigt keinen M. Str.
12,43 Uhr p. m.: Blut entnommen, deutlicher, doch schwacher M.-Str.
13. II. 9,30 Uhr a. m.: Tier hat gefressen! — Blut entnommen, M. Str. deutlich.

Versuch 19.

Katze 6, schwarz, 2,7 kg, erhält
14. XI. 11, 10,57 Uhr a. m.: 6,5 ccm einer 10%igen Lösung von salzsaurem m-Aminophenol in Milch verrührt durch die Schlundsonde in den Magen.
12,20 Uhr p. m.: Speichelfluß, Cyanose der Schleimhäute. Blut entnommen, zeigt dunkle Farbe und ziemlich starken M. Str.
4,30 Uhr p. m.: Große Hinfälligkeit, hochgradige Cyanose.
In der Nacht vom 14. zum 15. XI. stirbt das Tier.

### Versuch 20.

Katze 5, grauweiß, 3,3 kg, erhält

16. II. 12, 11,21 Uhr a. m.: 3,3 ccm einer 5 %igen Hydrochinonlösung subkutan.
11,31 Uhr a. m.: Schleimhäute rosig.
11,40 Uhr a. m.: zitternde Bewegungen von Kopf und Gliedern.
12,35 Uhr p. m.: Leichte Benommenheit? Blut entnommen: M. Str. schwach, doch sicher erkennbar.
4,25 Uhr a. m.: Blut entnommen: M.-Str. schwach.

In der Nacht vom 16. zum 17. II. Tod; Leichenblut zeigt schwachen M.-Str.

### Versuch 21.

Katze 7, schwarz-weiß, 2,45 kg, erhält

16. II. 12, 11,23 Uhr a. m.: 2,65 ccm einer 10 %igen Resorcinlösung subkutan.
11,31 Uhr a. m.: Rosige Schleimhäute.
11,40 Uhr a. m.: Zitternde Bewegungen an Kopf und Gliedern.
12,30 Uhr p. m.: Leichte Erregung? Blut entnommen: M. Str. zweifelhaft, vielleicht sehr schwach?
4,20 Uhr p. m.: Blut entnommen, zeigt starken M. Str., in der Nacht stirbt das Tier; im Leichenblut deutlicher M. Str. — Lungengewebe bräunlich gefärbt.

### Versuch 22.

Katze 8, weiß-schwarz, 3,7 kg, erhält

29. II. 12, 10,53 Uhr a. m.: 3,0 ccm einer 16,7 %igen Lösung von salzsaurem 1,3 Dimethyl- 2 amino- 5 æthoxybenzol subkutan.
11,9 Uhr a. m.: Blut entnommen: kein M. Str. nachweisbar.
11,30 Uhr a. m.: Geringe Apathie?
12—12,30 Uhr p. m.: Erregungs- und Lähmungszustände wechseln ab.
12,35 Uhr p. m.: Blut entnommen: kein M. Str.
6,34 Uhr p. m.: Blut entnommen: kein M. Str.; merkliche Apathie.

1. III. 12, 10,43 Uhr a. m.: Geringe Schwäche, mangelnde Freßlust; Blut entnommen: M. Str. zweifelhaft.
2. III. 12, 10 Uhr a. m.: Tier hat gefressen, verhält sich normal.

### Versuch 23.

Katze 9, gelbweiß, 4,0 kg, erhält

29. II. 12, 10,57 Uhr a. m.: 13 ccm derselben Lösung (vgl. Versuch 22) subkutan.
11,12 Uhr a. m.: Speichelfluß, Erregungszustände; Blut ententnommen: kein M. Str.

11,16 Uhr a. m.: Stark beschleunigte Atmung; Seitenlage.
11,20 Uhr a. m.: Besserung der Dyspnoe.
11,25 Uhr a. m.: Zweimalige Kotentleerung kurz hintereinander.
11,30 Uhr a. m.: Anhaltender Speichelfluß; stark beschleunigte Atmung.
11,35 Uhr a. m.: Erbrechen; Erregungszustände.
11,40 Uhr a. m.: Erregungszustände.
12,37 Uhr p. m.: Blut entnommen: M. Str. zweifelhaft.
3—5 Uhr p. m.: Beträchtliche Apathie (Benommenheit?).
6,39 Uhr p. m.: Blut entnommen: deutlicher, doch schwacher M. Str.
1. III. 12, 10,40 Uhr a. m.: Blut entnommen: M. Str. eben angedeutet.
8—9 Uhr p. m.: Tod; im Leichenblut M. Str. zweifelhaft.

Versuch 24.

Katze 10, weißgrau, 3,2 kg, erhält
13. XI. 12, 12,35 Uhr a. m.: 4 ccm einer 10%igen Lösung von salzsaurem 1,3 Dimethyl- 2 Amino- 5 phenol mit der Schlundsonde in den Magen.
12 Uhr m.: Normales Verhalten; Blut entnommen: M. Str. ziemlich schwach, doch ganz deutlich.
12,30 Uhr p. m.: Cyanose äußerlich nicht auffallend; normales Verhalten.
12,55 Uhr p. m.: Sehr deutliche Cyanose, Schleimhäute blauviolett.
1,30 Uhr p. m.: Idem.
3,50 Uhr p. m.: Starke Cyanose, Schleimhäute bläulich-violett; dicke Schwellung des ganzen Gesichts, besonders der Lippen und Wangen; merkliche Apathie; Blut entnommen: quillt tiefdunkel aus dem Schnitt; M. Str. sehr stark.
6,30 Uhr p. m.: Starke Cyanose u. Apathie; merkliches Flankenschlagen (Dyspnoe).
14. XI. 12, 12,30 Uhr p. m.: Tier sitzt dauernd ruhig da, hat nichts gefressen. Das ganze Gesicht ist um Schnauze und Augen noch immer stark geschwollen. Cyanose der Schleimhäute geringer, doch noch immer erkennbar. — Blut entnommen: M. Str. schwach.

Versuch 25.

Katze 11, weiß, 1,95 kg, erhält
13. XI. 12, 11,40 Uhr a. m.: die gleiche Lösung (vgl. Versuch 24) mit der Schlundsonde in den Magen; dabei sträubt sich das Tier und würgt, jedoch behält es schätzungsweise mindestens 9 ccm, wahrscheinlich etwas mehr, bei sich.
11,58 Uhr a. m.: Starke Cyanose; Blut entnommen: M. Str. sehr stark.

12 Uhr m.: Das Tier legt sich öfters zu Boden, wälzt sich herum, miaut und springt dazwischen heftig auf; starker Speichelfluß.

12,30 Uhr p. m.: Maximale Cyanose; Bewußtlosigkeit und Seitenlage, dazwischen krampfhaftes Zittern.

12,55 Uhr p. m.: Idem.

1,30 Uhr p. m.: Agonische Atmung.

2 Uhr p. m.: Tier wird tot gefunden.

Versuch 26.

Katze 12, 3,2 kg, erhält

17. VIII. 10, 9,58 Uhr a. m.: 0,5 g o-p-Dichloranilin in Milch aufgeschwemmt durch Schlundsonde in den Magen.

10,15 Uhr a. m.: Taumeln, Wimmern, Flankenschlagen; Blut entnommen: deutlicher M. Str.

10,35 Uhr a. m.: Das Tier liegt flach zusammengesunken auf der Erde; Hinterbeine gelähmt; Kotentleerung; schwere Cyanose der Schleimhäute.

11,25 Uhr a. m.: Bewußtlosigkeit, Seitenlage; schwere Cyanose.

11,30 Uhr a. m.: Agone; Kornealreflex sehr schwach.

11,55 Uhr a. m.: Tier wird tot gefunden.

Versuch 27.

Katze 13, 3,25 kg, erhält

28. XI. 10, 11,20 Uhr a. m.: 0,5 g o-p-Dichloracetanilid in Milch aufgerührt durch Schlundsonde in den Magen.

11,30 Uhr a. m.: Blut entnommen: kein M. Str.

11,50 Uhr a. m.: Blut entnommen: M. Str. zweifelhaft.

12,45 Uhr p. m.: Tier abnorm ruhig? Cyanose der Schleimhäute; Blut entnommen: dunkel gefärbt, zeigt sehr deutlichen M. Str.

2,50 Uhr p. m.: Schwäche der Beine, klägliches Miauen; sehr hochgradige Cyanose, Zahnfleisch hellgrauviolett; Blut entnommen: fließt sehr dunkel, fast schwarz aus dem Schnitt und zeigt sehr starken M. Str.

5 Uhr p. m.: Status idem, M. Str. sehr stark.

29. XI. 10, 11 Uhr a. m.: Status idem!! M. Str. sehr stark.

30. XI. 10, 10 Uhr a. m.: Cyanose wesentlich gebessert, doch nicht verschwunden. Blut entnommen: M. Str. noch deutlich, wenn auch sehr schwach. Das Tier erholte sich vollständig und lebte monatelang in voller Gesundheit.

Versuch 28.

Katze 14, 1,3 kg, erhält

17. VIII. 10, 10,1 Uhr a. m.: 0,5 g o-o-p-Trichloranilin in Milch aufgeschwemmt in den Magen.

10,15 Uhr a. m.: Blut entnommen: zeigt deutlichen M. Str.

10,35 Uhr a. m.: Cyanose der Schleimhäute.
11 Uhr a. m.: Lähmung, von Zuckungen unterbrochen.
11,25 Uhr a. m.: Ziemlich normaler Habitus, doch schwere Cyanose.
11,55 Uhr a. m.: Starke Cyanose, Schwäche der Beine, klägliches Miauen
bis 7 Uhr p. m.: Starke Cyanose, Apathie.
18. VIII. 10, 9 Uhr a. m.: Noch immer starke Cyanose, mangelnde Freßlust, doch etwas größere Munterkeit als am vorigen Abend.
2 Uhr p. m.: Schleimhäute wieder etwas rosiger.
9 Uhr p. m.: Schleimhäute rosig; normale Munterkeit; doch andauernde Appetitlosigkeit.

### Versuch 29.

Katze 15, 1,65 kg, erhält

30. I. 11, 12,40—12,50 Uhr p. m.: 0,25 g o-o-p-Trichloracetanilid in Milch verrührt vorgesetzt und verzehrt es quantitativ (unter Nachspülen).
2 Uhr p. m.: Das Tier hat etwas gebrochen. Geringe Cyanose der Schleimhäute; Blut entnommen: dunkle Farbe, deutlicher M. Str.
3,45 Uhr p. m.: Blut entnommen: M. Str. sehr deutlich.
7,15 Uhr p. m.: Starke Cyanose der Schleimhäute.
31. I. 11.: Mangelnde Freßlust; mäßig starke Cyanose.
11,20 Uhr a. m.: Blut entnommen: M. Str. sehr deutlich.
6,45 Uhr p. m.: Tier hat gefressen! Cyanose der Schleimhäute kaum mehr bemerkbar; Blut entnommen: M. Str. schwach, doch noch immer deutlich wahrnehmbar.

## II. Versuche an Hunden.

### Versuch 30.

Hund 1, Terrier, 6,7 kg, erhält

12. II. 12, 11,33 Uhr a. m.: 3,4 ccm einer 10%igen Lösung von salzsaurem o-Aminophenol subkutan.
11,52 Uhr a. m.: Sehr starke Cyanose.
12,10 Uhr p. m.: Erektion des Penis, danach Taumeln und Apathie.
12,20 Uhr p. m.: Das Tier läßt im Liegen Urin, ohne sich zu erheben.
12,45 Uhr p. m.: Speichelfluß, Apathie.
3,30 Uhr p. m.: Merkliche Erholung.
13. II. 12, 9,45 Uhr a. m.: Blut entnommen: M. Str. nicht nachweisbar.

Versuch 31.

Hund 2, schwarzer Pinscher, 4,0 kg, erhält

12. II. 12, 11,36 Uhr a. m.: 2 ccm einer 10%igen Lösung von salzsaurem p-Aminophenol subkutan.
12,1 Uhr p. m.: Sehr starke Cyanose der Schleimhäute; Blut entnommen: sehr starker M. Str.
12,45 Uhr p. m.: Das Tier liegt apathisch am Boden.
3,30 Uhr p. m.: Idem.
13. II. 12, 9,55 Uhr a. m.: Blut entnommen: zeigt sehr schwachen M. Str.

Versuch 32.

Hund 3, Terrier, 5 kg, erhält

12. II. 12, 11,35 Uhr a. m.: 2,5 ccm einer 10%igen Lösung von salzsaurem m-Aminophenol subkutan.
11,54 Uhr a. m.: Blut entnommen: M. Str. nicht nachweisbar.
12,40 Uhr p. m.: Blut entnommen: M. Str. schwach angedeutet. Andauernde Munterkeit des Tieres, keine Apathie oder dgl. Niemals Cyanose.
13. II. 12, 9,50 Uhr a. m.: Blut entnommen: kein M. Str.

Versuch 33.

Hund 4, rot-weißer Terrier, 6,6 kg, erhält

9. V. 10, 10,27 Uhr a. m.: 6,6 ccm einer 10%igen Lösung von salzsaurem o-Aminophenol mit Wasser verdünnt durch die Schlundsonde in den Magen.
10,37 Uhr a. m.: Blut entnommen: deutlich rotbraun gefärbt, M. Str. sehr deutlich.
10,40 Uhr a. m.: Temperatur 38,9°.
10,52 Uhr a. m.: Das Tier fällt plötzlich um und bricht ein wenig.
12,40 Uhr p. m.: Zunge blaß-violett, Temperatur 38,1°.
3,30 Uhr p. m.: Blut entnommen: M. Str. deutlich.
4,45 Uhr p. m.: Temperatur 38,9°.

Totale Harnverhaltung bis zu der Nacht vom 10. zum 11. V.! Indophenolreaktion in dem darauf gelassenen Harn gibt dunkelbraune Farbe, mit Ammoniak ganz blaßgrün; Diazoreaktion mit $\beta$-Naphthol: hellrotgelb.

Versuch 34.

Hund 5, schwarz-weißer Terrier, 12,6 kg, erhält

9. V. 10, 10,23 Uhr a. m.: 12,6 ccm einer 10%igen Lösung von salzsaurem p-Aminophenol in Verdünnung mit Wasser durch Schlundsonde in den Magen.
10,37 Uhr a. m.: Blut entnommen: dunkel und bräunlich gefärbt, zeigt sehr starken M. Str.
10,48 Uhr a. m.: Temperatur 38,5°.
10,50 Uhr a. m.: Taumeln, Erbrechen.

12,30 Uhr p. m.: Zunge des Tieres braun gefärbt; starker Speichelfluß, leichte Benommenheit? Temperatur 38,1°.

3,30 Uhr p. m.: Blut entnommen: braun gefärbt; starker M. Str. Starke Schwellung der Speicheldrüsen rings um die Schnauze.

4,35 Uhr p. m.: Temperatur 38,8°.

Totale Harnverhaltung bis zur Nacht vom 10. zum 11. V.! Harn liefert Indophenolreaktion (dunkelrot, mit Ammoniak grünblau) und Diazoreaktion mit $\beta$-Naphthol (satte rote Farbe).

Versuch 35.

Hund 6, Dackel, 14 kg, erhält

12. V. 10, 10,43 Uhr a. m.: 14 ccm einer 10%igen Lösung von salzsaurem m-Aminophenol in Verdünnung mit Wasser durch die Schlundsonde in den Magen.

11,3 Uhr a. m.: Blut entnommen: keine Spur eines M. Str.

11,42 Uhr a. m.: Tier erbricht, frißt aber das Erbrochene zum Teil wieder; es macht einen etwas befangenen Eindruck, verhält sich aber sonst normal; keine Cyanose.

11,48 Uhr a. m.: Blut entnommen: kein M. Str.

2 Uhr p. m.: Keine Cyanose, keine Vergiftungssymptome.

4 Uhr p. m.: Idem.

In der folgenden Nacht wird Harn entleert, der keine Indophenolreaktion liefert; Diazoreaktion mit $\beta$-Naphthol: leuchtend zinnoberrot.

Versuch 36.

Hund 3, Terrier, 5,2 kg, erhält

16. II. 12., 11,27 Uhr a. m.: 10,4 ccm einer 5%igen Hydrochinonlösung subkutan

12,50 Uhr p. m.: Starke Chemosis beider Konjuktiven; sonst nichts Abnormes; Blut entnommen: M. Str. zweifelhaft

4,30 Uhr: Blut entnommen: kein sicherer M. Str. nachweisbar.

17. II. 12: Chemosis kaum abgeschwollen.

Versuch 37.

Hund 7, gelbbraun, 10 kg.

16. II. 12., 11,12 Uhr a. m.: 10 ccm einer 10%igen Brenzkatechinlösung subkutan.

Gleich darauf Speichelfluß.

11,45 Uhr a. m.: Blut entnommen: M. Str. zweifelhaft.

12,40 Uhr: p. m.: Blut entnommen: M. Str. deutlich erkennbar, doch schwach.

12,42 Uhr: p. m. Erbrechen.

4,32 Uhr p. m: Blut entnommen: M. Str. zweifelhaft.

### Versuch 38

Hund 1, Terrier, 7 kg, erhält

16. II. 12., 11,25 Uhr a. m.: 7 ccm einer 10 $^0/_0$ igen Resorzinlösung subkutan.
12,44 Uhr p. m.: Blut entnommen: keine Spur von M. Str.
4,35 Uhr p. m.: » » » » » » »

An den Injektionsstellen bilden sich nach einiger Zeit Abszesse und Geschwüre, es fragt sich, ob sie von Resorzin oder o-Amino-phenol (Versuch 30) herrühren.

### Versuch 39.

Hund 8, braun, 16,5 kg, erhält

13. V. 10., 4,55 Uhr p. m.: 5 g salzsaures o-p-Dimethylanilin in Wasser gelöst mit reichlich Dextrin in den Magen.
4,57 Uhr p. m.: Das Tier erbricht, entleert dabei aber schätzungsweise höchstens ein Drittel der eingegebenen Flüssigkeit.
bis 6 Uhr p. m.: Nichts Abnormes; Blut entnommen: kein M. Str.
bis 7 Uhr p. m.: keine Cyanose.

14. V. 10 a. m.: Das Tier hat nachts gebrochen, doch keinen Harn gelassen. Schleimhäute völlig rosig.

15. V. 10. 10 Uhr a. m.: Das Tier hat nachts den ersten Harn seit der Vergiftung entleert (420 ccm); Diazotierung mit $\beta$-Naphthol liefert Niederschlag eines leuchtend roten Farbstoffes.

### Versuch 40.

Hund 9, Terrier, 6,5 kg, erhält

29. II. 12., 10,50 Uhr a. m.: 10 ccm einer 20 $^0/_0$ igen Lösung von salzsaurem o-p-Dimethylanilin subkutan.
11,22 Uhr a. m.: Blut entnommen: kein M. Str.
12,20—12,30 Uhr p. m.: Würgen und reichliches Erbrechen.
12,40 Uhr p. m.: Erbrechen.
12,44 Uhr p. m.: Blut entnommen: M. Str. zweifelhaft.
6,42 Uhr p. m.: Blut entnommen: M. Str. deutlich, doch sehr schwach.
Mangelnde Freßlust; nachts reichliches Erbrechen.

1. III. 12., 10,46 Uhr a. m.: Blut entnommen: M. Str. zweifelhaft.

2. III. 12. Tier normal, frißt wieder.

### Versuch 41.

Hund 10, weiß, 13 kg, erhält

14. XI. 11., 11,20 Uhr a. m.: 1,3 g o-o-p-Trichloranilin in Dextrinlösung aufgeschwemmt mit der Schlundsonde in den Magen.

12,25 Uhr p. m.: Geringe Cyanose der Schleimhäute; Blut entnommen: M. Str. sicher vorhanden, doch sehr schwach.

4,30 Uhr p. m.: Cyanose mäßig stark; Tier munter.

15. XI. 11., 9,25 Uhr a. m.: Cyanose noch merklich.

Versuch 42.

Hund 11, Terrier, 6,9 kg, erhält

29. II. 12., 10,45 Uhr a. m.: 2,1 g o-o-p-Trichloracetanilid in Dextrinlösung aufgeschwemmt in den Magen.

11,19 Uhr a. m. Blut entnommen: kein M. Str.

12,41 Uhr p. m.: » » deutlicher, nicht sehr starker M. Str.

etwa $3^1/_2$ Uhr p. m.: Erbrechen.

6,46 Uhr p. m.: Blut entnommen: starker M. Str.

1. III. 12. 10,50 a. m.: » » dunkel und bräunlich gefärbt, zeigt starken M. Str. — Mangelnde Freßlust.

2. III. 12. 10,5 Uhr a. m.: Blut entnommen: M. Str. ganz schwach angedeutet. Freßlust normal.

III. Versuche an Kaninchen.

Versuch 43.

Kaninchen 1, schwarz, 2,12 kg, erhält

12. II. 12., 11,27 Uhr a. m.: 1,1 ccm einer $10^0/_0$igen Lösung von salzsaurem o-Aminophenol subkutan.

12,10 Uhr p. m.: Blut entnommen, hellrot, kein M. Str.

3,45 Uhr p. m.: » » » » » »

Versuch 44.

Kaninchen 2, silbergrauschwarz, 1,94 kg, erhält

12. 2. 12., 11,40 Uhr a. m.: 1 ccm einer $10^0/_0$igen Lösung von salzsaurem p-Aminophenol subkutan.

12,20 Uhr p. m.: Blut entnommen, hellrot, kein M. Str.

4,8 Uhr p. m.: » » » » » »

Versuch 45.

Kaninchen 3, hellbraun, 1,67 kg, erhält

12. II. 12. 11,39 Uhr a. m.: 0,8 ccm einer $10^0/_0$igen Lösung von salzsaurem m-Aminophenol subkutan.

12,15 Uhr p. m.: Blut entnommen, hellrot, kein M. Str.

3,55 Uhr p. m.: » » » » » »

Versuch 46.

Kaninchen 4, gelb, 2,18 kg, erhält

9. V. 10., 10,30 Uhr a. m.: 6,54 ccm einer 10%igen Lösung von salzsaurem o-Aminophenol in den Magen.

10,58 Uhr a. m.: Temperatur 38,3°

11,30 Uhr a. m.: Blut entnommen: kein M. Str.

12,50 Uhr p. m.: Temperatur 38,7°.

3,30 Uhr p. m.: Blut entnommen: kein M. Str.

(Eine Probe des Blutes mit Wasser auf 5 ccm verdünnt, gibt mit 0,05 ccm der obigen Aminophenollösung nach 2 Minuten bereits starken M. Str.)

4,50 Uhr p m.: Temperatur 39,4°.

Versuch 47.

Kaninchen 5, weißgelb, 2,00 kg, erhält

9. V. 10. 10,34 Uhr a. m.: 6 ccm einer 10%igen Lösung von salzsaurem p-Aminophenol in den Magen.

11 Uhr a. m.: Temperatur 38,4°

11,30 Uhr a. m.: Blut entnommen: kein M. Str.

12,50 Uhr p. m.: Temperatur 38,6°.

3,30 Uhr p. m.: Blut entnommen: kein M. Str.

5 Uhr p. m.: Temperatur 39,1°.

Die beiden Tiere der Versuche 46 und 47 saßen zusammen in einem Käfig. Der bis 3,30 Uhr gemeinsam aufgefangene Harn gab nach Diazotierung und Kuppeln mit $\beta$-Naphthol starke Rotfärbung, desgleichen der Harn der folgenden Nacht.

Versuch 48.

Kaninchen 6, schwarzbraun, 1,67 kg, erhält

16. II. 12., 11,14 Uhr a. m.: 5 ccm einer 10%igen Brenzkatechinlösung[1]) subkutan (= 2,72 Millimol pro kg).

11,15 ½ Uhr a. m.: Krämpfe.

11,20 Uhr a. m.: Tod! — Im Leichenblut eben angedeuteter M. Str.

Versuch 49.

Kaninchen 7, schwarz, 1,84 kg, erhält

16. II. 12., 4,45 p. m.: 3,68 ccm einer 5%igen Hydrochinonlösung subkutan (= 0,91 Millimol pro kg). Niemals etwas Abnormes wahrnehmbar.

Versuch 50.

Kaninchen 8, schwarz, 2,65 kg, erhält

16. II. 12., 11,29 Uhr a. m.: 2,65 ccm einer 10%igen Resorzinlösung subkutan (0,91 Millimol pro kg). Nichts Abnormes wahrzunehmen.

1) Die Versuche von Masing (a. a. O., Inaug.-Dissert., Dorpat 1882) ergaben, daß 0,75 Millimol Brenzkatechin pro Kilogramm Kaninchen subkutan Vergiftungssymptome, doch keinen Tod hervorriefen, während 1,8 Millimol tödlich wirkten.

XI.

Aus der medizinischen Klinik der Universität Heidelberg.

# Über die Abhängigkeit der Strophantinwirkung von der Intensität der Herztätigkeit.

Von

**Dr. Viktor Weizsäcker,**
Assistent der Klinik.

(Mit 1 Figur.)

---

Da Giftwirkungen Resultate eines Zusammenwirkens spezifischer Substanzen mit lebenden Zellen sind, so werden sie häufig nicht nur von der Menge des Giftes, sondern auch von Art und Intensität der Funktionen abhängen müssen. Besonders wenn wir in quantitativer Weise vom Grade der Giftigkeit einer Substanz sprechen, berücksichtigen wir diesen Umstand nicht genügend, indem wir einfach dasjenige Quantum angeben, welches eine bestimmte Wirkung oder einen bestimmten Endzustand herbeiführt. Auch der Ausgangspunkt und der Zustand der Zelle während der Einwirkung ist von Bedeutung, und experimentell wird man Giftwirkungen nicht nur durch Variation der Giftmenge, sondern auch durch Variation der Funktionen beeinflussen können. Die Giftigkeit der Substanz wird in diesem Fall ein relativer Begriff sein und sowohl von der Giftmenge als auch von der Funktion abhängig sein.

Es ist denkbar, daß diese Auffassung Beziehung hat zur Theorie mancher kombinierten Vergiftungen, wie z. B. der Mischnarkosen. Denn es ist bekannt, daß eine durch ein Gift herabgesetzte Funktion von einem zweiten Gift quantitativ anders beeinflußt werden kann als eine normale Funktion. Ähnlich können auch schon die physiologischen Schwankungen der normalen Funktion, die bei manchen Organen gewaltige Beträge erreichen, von Bedeutung sein für die Beeinflußbarkeit durch spezifische Substanzen.

Von dieser Überlegung ausgehend, stellen sich die folgenden Untersuchungen die Frage, ob die Intensität der Herzfunktion von

Einfluß sei auf die Wirkungsgeschwindigkeit spezifischer Substanzen, und zwar in dieser Mitteilung der digitalisartig wirkenden Herzgifte. Wir fragen hier nicht: wie beeinflußt die Substanz die Herztätigkeit, sondern wie beeinflußt die Herztätigkeit den Eintritt einer bestimmten Wirkung. Gerade der Muskel bietet ja die bequeme Möglichkeit, die Stärke der Funktion weitgehend experimentell zu variieren.

Zunächst ist zu erörtern, was man als Wirkung bezeichnen soll. Man hat sich bei den digitalisartigen Giften daran gewöhnt, die Zeit bis zum Eintritt des Herzstillstandes als Maßstab zu betrachten. Von Sluyterman[1]) sind der Eintritt des Halbrhythmus und die Reversibilität der Wirkung herangezogen worden. Vor allem der Herzstillstand kann ja aus den verschiedensten Ursachen eintreten. Die Versuche am ganzen und spontan schlagenden Froschherzen müssen mit dem komplizierten Zusammenspiel von Reizbildung, Reizleitung und Kontraktilität rechnen. Die Giftwirkung ist eine Wirkung auf einen komplexen Mechanismus, und das ist oft genug ein Mißstand für die experimentelle Analyse. Die meisten dieser Faktoren sind bei Verwendung des isolierten und künstlich gereizten Ventrikels ausgeschaltet und dieses Präparat empfahl sich für den vorliegenden Zweck auch dadurch, daß die Beherrschbarkeit seiner Funktionen der des Skelettmuskels kaum nachsteht. Hier ergab sich als der gegebene Gradmesser der Giftwirkungen die Zeit, welche vergeht bis zur Abnahme der Kontraktionsarbeit bis auf 0 oder bis auf einen näher zu bestimmenden Betrag (s. u.). Eine Eigenart der digitalisartigen Wirkung ist die, daß — innerhalb eines ziemlich großen Bereichs — mit abnehmenden Konzentrationen nicht der Grad der Funktionshemmung abnimmt, sondern die Geschwindigkeit, mit der diese zustande kommt.

Der isolierte und mit rhythmischen Induktionsschlägen gereizte Ventrikel befand sich in dem hier skizzierten Apparat. Für die nähere Beschreibung verweise ich auf Pflügers Archiv Bd. 147, S. 145, 1912. Hier sei wiederholt, daß die Herzkanüle die sehr einfache Form $K$ besitzt. Sie wird in das rechte atrioventrikuläre Ostium eingebunden. Der Raum $P$ ist luftblasenfrei mit Paraffinum liquidum gefüllt, das Herz wirkt auf ein Quecksilbermanometer. Stets wird durch $D$ ein lebhafter Luftstrom in die Ringerlösung geschickt, der zugleich für Mischung und Sauerstoffversorgung garantiert. Bei den Versuchen mit künstlicher Durchspülung des ruhenden Herzens wird die Kanüle oben mit einem Stopfen verschlossen; durch eine der Bohrungen geht ein Rohr, das zu einem luftgefüllten Gummi-

1) Zeitschr. f. Biol. 57, 1911.

ballon führt. Dieser Ballon wird durch einen mit Motor betriebenen Exzenter rhythmisch komprimiert; die Bewegung überträgt sich auf den Luftraum L und wirkt so als Pumpe auf das ruhende Herz. Die Bewegungen des Herzens werden, wie sonst, auf die rotierende Trommel registriert. Es ergibt sich eine Kurve, in der alle eventuellen Spontankontraktionen als Störungen erkennbar und auszählbar sind. Auch bei dieser Anordnung kann fortgesetzte Luftspülung durch $D$ stattfinden[1]). $E_1$ und $E_2$

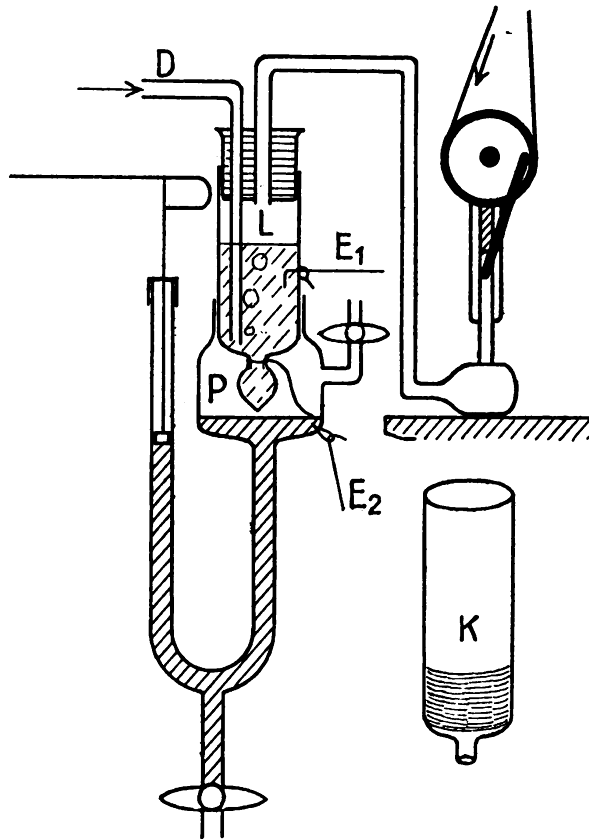



Fig. 1.

sind die Reizelektroden. Unbedingtes Erfordernis ist sorgfältiges Auswaschen des Ventrikels mit reiner Ringerlösung vor dem Versuch. Die Füllung erfolgte, soweit nicht anderes angegeben wird, mit 5 ccm Ringerlösung, die ziemlich reichlich $NaHCO_3$ enthielt. Gleichmäßigkeit und Ausgiebigkeit der Ventilation ist unerläßliche Vorbedingung für gute Resultate.

Für die Überlassung eines kristallisierten Strophantinpräparates sind wir Herrn Geheimrat Thoms zu besonderem Danke verpflichtet. Es ist

1) Vgl. Pflügers Archiv 148, S. 539, 1912.

identisch mit dem Körper, den Thoms seinerzeit als Gratusstrophantin dargestellt und bezeichnet hat[1]).

Die Temperatur des Versuchsraumes blieb während der gesamten Versuchsreihe, d. h. mehrere Wochen lang, auf etwa 1,5° konstant, schwankte meist nur zwischen 16° und 17°. Für die Temperaturversuche ging ich ebenso vor, wie ich es Pflügers Archiv 148, S. 536 beschrieben habe.

Um Versuche an verschiedenen Herzen zu vergleichen, ist es wünschenswert, daß die Herzen annähernd gleich groß seien. 5 ccm einer 0,002 %igen Strophantinlösung vergiften ein kleines Temporariaherz von 50 mg in 9 Minuten, ein Herz einer ungarischen Esculenta von 300 mg in 14 Minuten. Ob ich dagegen 1 ccm, 5 ccm oder einen Durchlaufversuch mit 50 ccm anstellte, war für die Geschwindigkeit der Vergiftung gleichgültig, wie dies nach W. Straubs[2]) Versuchen auch erwartet werden mußte. Die Wirkungsgeschwindigkeit ist auch etwa dieselbe am spontan schlagenden und am künstlich gereizten Herzen, vorausgesetzt, daß wir gleiche Frequenzen vergleichen.

Da das Herz in Paraffinum liquidum eintaucht, habe ich untersucht, ob Strophantin in dieses übergeht. Eine gründlich mit Paraffin geschüttelte und abzentrifugierte Strophantinlösung zeigte aber keine Abnahme ihrer Wirkungszeit am Testherzen.

Wie erwäht, habe ich die Abnahme der Herzarbeit unter Strophantin allen Vergleichen zugrunde gelegt. Am einfachsten war der Vergleich der bei langsamem Trommelgang verzeichneten Kontraktionskurven; die Geschwindigkeit, mit der die Arbeit der Einzelkontraktionen sinkt, wird hier sofort erkannt; als »komplette Wirkung« habe ich den Punkt bezeichnet und allen Vergleichen zugrunde gelegt, an dem die Abnahme der Herzarbeit aufhört und einem nahezu stationären und äußerst reduzierten Tätigkeitszustande Platz macht. Dieser Punkt wird gesetzmäßig erreicht und ist für die vorliegenden Zwecke mit völlig genügender Schärfe feststellbar. Die in den folgenden Tabellen unter »komplette Wirkung« angeführten Zahlen bedeuten somit die Zeit vom Einfüllen der Giftlösung bis zum Eintritt dieses Punktes.

## I.

Der Eintritt der Strophantinwirkung erfolgt um so rascher, je schneller das Herz schlägt.

Die ersten Erscheinungen bei 5 ccm einer 0,002 %igen Strophantin-Ringerlösung sieht man nach einigen Minuten der Einwirkung: ganz geringe Abnahme der systolischen Höhe; Trägerwerden der Diastole, zunehmende Unvollständigkeit der diastolischen Wiederausdehnung,

---

1) Ber. d. Deutsch. Pharmazeut. Ges. 1904.

2) Biochem. Ztft. 28, S. 392, 1910.

damit Hand in Hand Abnahme der Schlagvolumina bis zu fast unmerklichen Kontraktionen im systolischen Zustand. All diese Erscheinungen erfolgen um so später, je langsamer das Herz schlägt. Ich führe einige Versuche an:

### Versuch 1.

Mittelgroßer ungarischer Frosch. Temperatur 16,8°.

1,12 Uhr 0,002 % Strophantin. Reizfrequenz 33.

1,24 Uhr Komplette Wirkung nach 400 Kontraktionen. Durchspülung mit Ringerlösung: die Vergiftung erweist sich als reversibel.

2,38 Uhr 0,002 % Strophantin. Reizfrequenz 11.

3,5 Uhr komplette Wirkung nach 300 Kontraktionen.

Resultat: Bei dreimal kleinerer Frequenz steigt die Wirkungszeit von 12 auf 27 Minuten.

### Versuch 2.

Ziemlich große ungarische Esculenta. Herzgewicht 210 mg. Temperatur 17,5°.

11,29 Uhr 0,002 % Strophantin. Frequenz 18.

12,02 Uhr komplette Wirkung nach 600 Kontraktionen. Durchspülung mit Ringerlösung.

12,35 Uhr 0,002 % Strophantin. Frequenz 35.

12,50 Uhr komplette Wirkung nach 520 Kontraktionen.

Resultat: Bei doppelter Frequenz erfolgt die Wirkung in der halben Zeit.

### Versuch 3.

Mittelgroßer ungarischer Frosch. Herzgewicht 142 mg. Temperatur 17,2°.

12,20 Uhr 0,002 % Strophantin. Frequenz 25.

12,40 Uhr komplette Wirkung nach 475 Kontraktionen. Durchspülung mit Ringerlösung.

1,05 Uhr 0,002 % Strophantin. Frequenz 15.

1,35 Uhr komplette Wirkung nach 490 Kontraktionen. Durchspülung mit Ringerlösung.

2,36 Uhr 0,002 % Strophantin. Frequenz 35.

2,50 Uhr komplette Wirkung nach 500 Kontraktionen.

Resultat: Wie bisher, nämlich:

| Frequenz | Minuten bis zur Wirkung | Zahl der Kontraktionen |
|---|---|---|
| 25 | 20 | 475 |
| 15 | 30 | 490 |
| 35 | 14 | 500 |

Es zeigt sich danach, daß die Zahl der Kontraktionen, nicht die Zeit der Einwirkung, für den Eintritt der Wirkung maßgebend war. Innerhalb welcher Grenzen bestand dieser Satz zu Recht? Wurde der ruhende Muskel durch Strophantin überhaupt nicht verändert? Diese Frage wurde geprüft, indem das nicht oder sehr selten schlagende Herz zunächst eine Zeitlang mit der Giftlösung künstlich durchspült[1]) und dann mit Frequenz 30—35 gereizt wurde. Je länger nun die Ruheperiode gedauert hatte, um so rascher trat in der folgenden Arbeitsperiode die komplette Wirkung ein. Allerdings waren die Vorperioden meist nicht völlig frei von spontane Kontraktionen (Lucianische Gruppen). Im allgemeinen resultierte aber eine Schlagfrequenz von nicht mehr als drei Schlägen pro Minute in diesen »Ruheperioden«.

### Versuch 4.

Mittelgroße ungarische Esculenta. Herzgewicht 167 mg. Temperatur 16,7°.

12,19—12,31 Uhr 0,002% Strophantin und künstliche Durchspülung. Dabei etwa 40 Spontankontraktionen.

12,31 Uhr künstliche Reizung mit Frequenz 31.

12,44 Uhr komplette Wirkung nach 400 Kontraktionen.

### Versuch 5.

Mittelgroßer ungarischer Frosch. Temperatur 16,2°.

9,39—10,19 0,002% Strophantin und künstliche Durchspülung. Dabei 120 Spontankontraktionen.

10,19 Uhr künstliche Reizung mit Frequenz 33.

10,22 Uhr komplette Wirkung nach 80 Kontraktionen.

### Versuch 6.

Mittelgroßer ungarischer Frosch. Temperatur 17°.

7,52 Uhr 0,002% Strophantin. Reizfrequenz 30.

8,05 Uhr komplette Wirkung nach etwa 350 Kontraktionen. Durchspülung mit Ringerlösung.

9,02 Uhr 0,002% Strophantin, künstliche Durchspülung; dabei etwa 150 Spontankontraktionen.

9,42 Uhr künstliche Reizung mit Frequenz 30.

9,49 Uhr komplette Wirkung nach weiteren 200 Kontraktionen. Durchspülung mit Ringerlösung.

9,55 Uhr 0,002% Strophantin. Reizfrequenz 30.

10,43 Uhr komplette Wirkung nach etwa 350 Kontraktionen.

---

1) Beschreibung s. o.

### Versuch 7.

Kleine ungarische Esculenta. Temperatur 16,5°.

11,57 Uhr 0,002% Strophantin. Künstliche Durchspülung. Dabei etwa 130 Spontankontraktionen bis

12,42 Uhr künstliche Reizung mit Frequenz 30.

12,47 Uhr komplette Wirkung nach weiteren 280 Kontraktionen.

### Versuch 8.

Mittelgroßer ungarischer Frosch. Temperatur 16°.

12,22 Uhr 0,002% Strophantin. Reizfrequenz 30.

12,35 Uhr komplette Wirkung nach etwa 350 Kontraktionen. Durchspülung mit Ringerlösung.

1,03—2,03 Uhr 0,002% Strophantin künstlich durchspült, dabei nur sieben Spontankontraktionen.

2,03 Uhr künstlich gereizt mit Frequenz 30.

2,05 Uhr komplette Wirkung nach etwa 70 Kontraktionen.

Aus zahlreichen Versuchen ging hervor, daß bei diesen ungarischen Fröschen bei 0,002% Strophantin und einer Reizfrequenz von 30 bis 35 die komplette Wirkung nach 12—14 Minuten mit absoluter Sicherheit eintrat. Schickte man aber solche Vorperioden voraus, in welchen nur wenige Kontraktionen eintraten, so wurde diese Wirkungszeit bis bis auf das Vier- bis Fünffache verlängert, entsprechend den früher angeführten Versuchen. Die Resultate werden hier nochmals tabellarisch zusammengestellt:

Tabelle I.

| Vers.-Nr. | Vorperiode | Reizperiode | Gesamtdauer bis zur kompl. Wirkung |
|---|---|---|---|
| | Minuten | | |
| viele | 0 | 12—14 | 12—14 |
| 4 | 12 | 13 | 25 |
| 5 | 40 | 3 | 43 |
| 6 | 40 | 7 | 47 |
| 7 | 45 | 5 | 50 |
| 8 | 60 | 2 | 62 |

Wie bekannt wird unter Strophantin die Wiederausdehnung des Herzens in der Diastole stark verlangsamt. Daraus folgt, daß allein schon aus diesem Grunde die Verkleinerung der Schlagvolumina unter Strophantin um so stärker hervortritt, je schneller das Herz schlägt. Man könnte nach den Versuchen 1—3 geneigt sein, die »schnellere Wirkung« bei höherer Frequenz einfach diesem Umstande zuzuschreiben. Diese Erklärung wird durch diese zweite Versuchsreihe ausgeschlossen. Ich habe

diesem Einwand aber auch bei den Versuchen von der Art von 1—3 stets dadurch vorgebeugt, daß ich, sobald der Zeitpunkt der kompletten Wirkung heranzunahen schien, einige (etwa 10—15) Schläge mit einer für alle Versuche gleichen Standardfrequenz von 35 pro Minute ausführen ließ und so prüfte, ob der Zustand kompletter Wirkung schon eingetreten war oder nicht. Diese Prüfung konnte mehrmals wiederholt werden. Der Ausdruck »komplette Wirkung« bezieht sich somit stets auf Frequenz 35.

Man sieht aus den Versuchen 4—8, daß die Zahl der Kontraktionen nur innerhalb gewisser Grenzen die Wirkungsgeschwindigkeit beherrscht. Bei sehr langer (einstündiger) Einwirkung auf das ruhende Herz tritt, sobald das Herz gereizt wird, die Strophantinwirkung schon sehr bald hervor und die komplette Wirkung tritt schon nach einer relativ kleineren Zahl von Kontraktionen ein. Man hat danach anzunehmen, daß Strophantin am ruhenden Herzen zwar nicht völlig unwirksam ist, daß der tätige Zustand aber seine Wirkung stark beschleunigt.

Es ist vielleicht bemerkenswert, daß auch an Ventrikeln, die nur ganz vereinzelte Spontankontraktionen ausführen, systolische Kontraktur eintritt, wenn Strophantinlösungen von genügender Konzentration einige Zeit auf sie einwirken. Auch bei Einwirkung konzentrierter Digitalinlösungen auf den ruhenden Ventrikel kommt rascher Eintritt der Kontraktur ohne Mitwirkung eigentlicher Kontraktionen zur Beobachtung.

## II.

Verschiedene Autoren, besonders P. Trendelenburg[1]), haben hervorgehoben, daß Temperaturerhöhung den Eintritt des systolischen Stillstandes auch am isolierten Herzen beschleunigt. Da sie das spontan schlagende Herz verwendet haben, so war nach dem vorhergehenden zu erwarten, daß dieser Effekt mindestens zum Teil auf der durch Temperatursteigerung bewirkten Frequenzsteigerung beruht. Es war von Interesse zu sehen, ob die Wirkung der Wärme auch erkennbar war, wenn die Schlagfrequenz bei verschiedenen Temperaturen konstant gehalten wurde. Das Ergebnis war, daß auch bei unveränderter Schlagfrequenz mit zunehmender Temperatur die Wirkungsgeschwindigkeit bedeutend zunahm. Daraus ergibt sich, daß die starke Abhängigkeit der Strophantinwirkung von der Temperatur zwei Ursachen hat, die eine liegt in der Beschleunigung des spontanen Rhythmus, die zweite in einem davon unabhängigen un-

1) Dieses Archiv 61, S. 256, 1909.

mittelbaren Temperatureinfluß auf den Mechanismus der Giftwirkung. Folgende Beispiele legen hiervon Zeugnis ab.

Tabelle II.

| Vers.-Nr. | Temperatur | Zeit bis zum Eintritt der kompl. Wirkung Minuten | Schlagfrequenz | Herzgewicht mg |
|---|---|---|---|---|
| 1 | 33° | 4 1/2 | 35 | 228 |
| 2 | 30° | 5 | 30 | 112 |
| 3 | 17° | 12 | 35 | — |
| 4 | 16° | 13 | 35 | — |
| 5 | 17° | 22 | 10 | 87 |
| 6 | 17° | 17 | 10 | 114 |
| 7 | 10° | 68 | 10 | 117 |
| 8 | 6,5° | 68 | 10 | 135 |

Direkt vergleichbar sind nur Versuche, die mit gleichen Frequenzen angestellt sind, weshalb für den oberen Bereich Versuche mit Frequenz 35, für den unteren solche mit Frequenz 10 zusammengestellt wurden. — Da die Wirkung reversibel ist, konnten auch an einem Herzen zwei Vergiftungen bei verschiedener Temperatur angestellt werden, z. B.:

bei 28—30,5° komplette Wirkung nach 7,5 Minuten (Frequenz = 33)
» 17° » » » 18 » ( » = 33)

Durchspült war das Herz in allen Versuchen mit 5 ccm einer Ringerlösung, die 0,002% Strophantin Thoms enthielt, also enthielten 5 ccm 0,1 mg Strophantin.

Es wurde auch untersucht, ob die durch Druckerhöhung bewirkte Vergrößerung der Herzarbeit und des Herzstoffwechsels ähnliche Einflüsse auf den Eintritt der Vergiftung hat. Die Unterschiede waren bei starker Änderung des Druckes (von 1 mm auf 20—30 mm Hg) in sechs Versuchen meist so, daß bei hohem Druck die Wirkung rascher eintrat. Einmal war kein deutlicher Unterschied und bei einem Herzen fiel das Resultat sogar umgekehrt aus. Die Resultate befriedigten daher wenig, und können auch schwerlich ganz befriedigend sein, weil die starken Belastungen veränderte Elastizitätszustände, eventuell auch Schädigungen herbeiführen und den Vergleich stören. Wahrscheinlich beschleunigt also höhere Belastung die Wirkung um ein Geringes, die Beschleunigung betrug aber nie mehr als 50%.

## III.

Die bisherigen Ergebnisse könnte man dahin zusammenfassen, daß Momente, welche den Herzstoffwechsel erhöhen, auch die Strophantinwirkung beschleunigen. Daß vielleicht eine derartige nähere Beziehung zwischen Stoffwechsel und Wirkungsgeschwindigkeit bestehe, daran ließen besonders auch die Versuche von Grünwald[1]) denken, welcher fand, daß der systolische Stillstand durch Digitalin bei Sauerstoffmangel, also wahrscheinlich herabgesetzten Oxydationen, langsamer eintritt, bzw. in diastolischen Stillstand verwandelt wird. Die Frage, die ich mir deshalb bei den folgenden Versuchen vorgelegt habe, war die, ob die in Abschnitt I und II beschriebenen Erscheinungen mit der Beobachtung von Grünwald verwandt seien, insofern, als in beiden Fällen die Oxydationsgeschwindigkeit maßgebend war für die Geschwindigkeit der Strophantinwirkung.

Schon vor dem Erscheinen der Arbeit Grünwalds habe ich Herzen, deren Oxydationen durch Cyankalium fast aufgehoben waren, mit Strophantin behandelt. Es ergab sich, daß auch, wenn die Oxydationen um 90 oder 100⁰ gehemmt, also so gut wie aufgehoben waren, wenigstens ein Teil der charakteristischen Strophantinwirkungen erzielt werden konnte, der Charakter der Vergiftung aber allerdings wesentlich verändert war. Eine Conditio sine qua non für Strophantinwirkung sind die Oxydationsprozesse also sicherlich nicht. Durch Grünwalds Arbeit angeregt, habe ich diese Dinge aber nochmals quantitativ geprüft.

Zunächst wurde der schon früher von mir beschrittene Weg der Oxydationshemmung durch Cyanide eingeschlagen. Die physiologische Auswertung einer Stammlösung von Cyankalium ergab in Übereinstimmung mit den früheren Versuchen, daß 5 ccm Erythrocytensuspension[2]) mit $^1/_{2000}$ molarer Konzentration von Cyankalium die Oxydationen auf weniger als $^1/_{10}$ herabsetzte:

Temporaria. Herzgewicht 120 mg

$O_2$-Verbrauch in 25 Minuten ⟨ ohne KCN 0,07 ccm; mit $\frac{m}{2000}$ KCN 0,006 ccm

Wirkte Strophantin an Herzen, deren Oxydation in dieser Weise fast aufgehoben waren, langsamer?

1) Dieses Archiv, Bd. 68, S. 231, 1912.

2) Stets 2 Teile Ringer auf 1 Teil gut abzentrifugierter dreimal gewaschener Erythrocyten.

Tabelle III.

| Strophantin % | KCN | Komplette Wirkung nach Minuten | Herzgewicht | Temp. °C. |
|---|---|---|---|---|
| 0,002 | — | 9 | Temporaria — mg | 17 |
| 0,002 | — | 9 | » 60 » | 16,4 |
| 0,002 | $\frac{m}{2000}$ | 26 | » 90 » | 16 |
| 0,002 | $\frac{m}{2000}$ | 20 | » 100 » | 16,5 |
| 0,002 | $\frac{m}{2000}$ | 15 | » 75 » | 16,2 |
| 0,002 | $\frac{m}{5000}$ | 12 | » — » | 17,3 |
| 0,002 | $\frac{m}{2000}$ | 14 | » 50 » | 17 |
| 0,002 | $\frac{m}{2000}$ | 16 | » 70 » | 17 |

Stets wurden wieder 5 cc Ringerlösung mit den in der Tabelle notierten Giftkonzentrationen benutzt. Die Verzögerung der kompletten Wirkung betrug nur in einem von sechs Versuchen mehr als 100%, sonst meist weniger.

Der zweite Weg, der sich darbot, entspricht etwa dem von Grünwald eingeschlagenen: Benutzung sauerstoffreigemachter Strophantinlösungen.

Tabelle IV.

| Strophantin % | $O_2$-Gehalt der Ringerlösung | Komplette Wirkung nach Minuten | Bemerkungen Herzgewicht | Temp. °C. |
|---|---|---|---|---|
| 0,002 | vorhanden | 9 | Temporaria 85 mg | 17 |
| 0,002 | entfernt | 14 | » 60 » | 17 |
| 0,001 | vorhanden | 12 | » 90 » | 17 |
| 0,001 | entfernt | 18 | » 65 » | 17 |
| 0,0005 | vorhanden | 16 | » 65 » | 17,5 |
| 0,0005 | entfernt | 26 | » — » | 17,5 |

Die Strophantinlösung wurde $^1/_2$—$^3/_4$ Stunde lang mit einem kräftigen Wasserstoffstrom ausgewaschen; der diese Lösung verlassende Gasstrom passierte noch eine Vorlage, in der sich eine mit Methylenblau angefärbte Suspension lebender Bakterien befand. Die Entfärbung des Methylenblau zeigte an, daß das ganze System $O_2$-frei war. Nach einigen weiteren Minuten wurde die Strophantinlösung unter Vermeidung der Berührung mit Luft in die Herzkanüle eingebracht und unter Paraffin unterschichtet. In diesen Versuchen wurde nur 1 ccm Lösung benutzt; die möglichen Reste von Sauerstoff mußten so um so rascher vom Herzen verbraucht werden.

Auch in diesen Versuchen betrug die Verlängerung der Wirkungsgeschwindigkeit stets weniger als 100%, meist etwa 50%. Kontrollen zeigten in den Versuchen von Tabelle III und IV, daß die Wirkung von $\frac{m}{2000}$ KCN bzw. $O_2$-Entziehung allein in den gegebenen Versuchszeiten, keine oder eine sehr geringe Abnahme der Kontraktionshöhe nach sich zog[1]).

Aus diesen Versuchen folgt zunächst, daß, was Grünwald für Mercks Digitalin fand, auch für Strophantin Thoms gilt. Dies bezieht sich auch auf die Beobachtung, daß der Stillstand bzw. das Aufhören der Kontraktionsfähigkeit bei Sauerstoffmangel in mehr diastolischer Stellung eintritt.

Der Befund nun, daß Momente, welche den Stoffwechsel des Herzens herabsetzen, auch die Strophantinwirkung verlangsamen, hatte, wie gesagt, die Frage nahe gelegt, ob diese von der Oxydationsgeschwindigkeit unmittelbar abhänge. Folgende Überlegung scheint mir dies äußerst unwahrscheinlich zu machen. Wäre dies nämlich der Fall, so müßte eine Oxydationshemmung um 90% (bei $\frac{m}{2000}$ KCN oder $O_2$-Abwesenheit) die Strophantinwirkung ebenso sehr verlangsamen, wie eine Herabsetzung der Schlagfrequenz von 35 auf 3 pro Minute[2]). Dies ist nicht der Fall. Oxydationshemmung verlangsamt die Wirkung auf nicht einmal das Doppelte, Frequenzverlangsamung aber auf das Vier- bis Fünffache. Diese Wirkungen dürften danach nicht vergleichbar sein, wie schon daraus hervorgeht, daß, wie bemerkt, die fast völlige Oxydationshemmung Strophantinwirkungen keineswegs ausschließt. Eine direkte Beziehung zwischen Oxydationsgeschwindigkeit und Wirkungsgeschwindigkeit ist danach nicht wahrscheinlich. Trotzdem kann als Zusammenfassung der vorliegenden Versuche der Satz gelten, daß, allgemein gesprochen, die Intensität der Herzfunktion innerhalb weiter Grenzen die Geschwindigkeit der Strophantinwirkung beeinflußt, in dem Sinne, daß, je größer jene Intensität, um so größer auch die Wirkungsgeschwindigkeit ist. Eine speziellere Angabe, welche Komponente der Muskelfunktion Träger dieser Beziehungen sei, ist vorläufig nicht möglich; doch ist es zunächst nicht wahrscheinlich, daß die Oxydationsgeschwindigkeit die Giftwirkung direkt

1) Vgl. Weizsäcker, Pflügers Archiv 147, S. 145.

2) Daß hierbei tatsächlich die Oxydationen ebenfalls um 70—90% abnehmen, ist früher gezeigt worden, vgl. Pflügers Archiv.

bestimmt, da gleiche Herabsetzung der Oxydationen unter verschiedenen Arbeitsbedingungen die Giftwirkung verschieden beeinflußt. Dagegen läßt sich die Frage entscheiden, ob der Vorgang der Giftbindung an das Herz mit den hier beschriebenen Erscheinungen etwas zu tun hat. Man kann sich fragen, ob Verlangsamung der Giftwirkung (durch Verlangsamung der Frequenz, Erniedrigung der Temperatur, Herabsetzung der Oxydationen) die Folge einer Verlangsamung der Giftbindung ist. Über Versuche, welche diese Frage betreffen, wird in der folgenden Mitteilung berichtet werden.

Die Tatsache, daß die Schlagfrequenz des Ventrikels weitgehenden Einfluß auf den Eintritt der Vergiftungserscheinungen hat, ist auch von Bedeutung für die quantitativen Auswertungen von Strophantin und voraussichtlich auch von anderen glykositischen Herzgiften. Neben den schon bekannten Einflüssen von Temperatur und Sauerstoffzufuhr wird man auch die der Schlagfrequenz und Belastung künftig in Rechnung zu ziehen haben, wenn es sich um quantitative Vergleich verschiedener Konzentrationen, Giftmengen oder Präparate handelt. Durch die Anwendung der Methode der künstlichen Reizung möglichst gleich großer Ventrikel läßt sich die Gleichmäßigkeit der Resultate jedenfalls beträchtlich erhöhen.

---



XII.

Aus der Medizinischen Klinik zu Heidelberg.

# Über die Bedeutung der Vagi für die Wärmeregulation.

Von

**Hermann Freund,**

Assistent der Klinik.

(Mit 4 Kurven.)

Wie in früheren Mitteilungen[1]) gezeigt wurde, verursacht die Durchschneidung des Dorsalmarks eine schwere Schädigung des physikalischen Wärmeregulationsvermögens. Die herabgesetzte Wärmetüchtigkeit so operierter Tiere erklärt sich also dadurch, daß sie fast ausschließlich auf die chemische Regulation angewiesen sind, über die sie in dem gleichen Maße verfügen, wie rasierte Kaninchen mit intaktem Nervensystem. Bei solchen Tieren müssen daher Eingriffe, durch die das chemische Regulationsvermögen betroffen wird, besonders klar zur Wirkung kommen, während beim Normaltier diese Wirkung mittels der intakten physikalischen Regulation verdeckt werden kann. Beispiele dafür haben wir bisher in der Exstirpation der beiden Ganglia stellata und in der Durchschneidung der Rückenmarkswurzeln $C_8$ und $D_1$ kennen gelernt — Operationen, die an sich keine merkliche Störung der Wärmeregulation hervorrufen, die aber Tiere mit durchschnittenem Brustmark »poikilotherm« werden lassen.

Der Ausdruck »poikilotherm« ist nicht ganz glücklich gewählt, da es sich nicht um einen Zustand handelt, der dem der Kaltblüter entspricht; er soll nur aussagen, daß die Körpertemperatur dieser Tiere ganz von der Umgebungstemperatur abhängig ist; sie ist aber im Gegensatz zu den Kaltblütern nicht gleich der Außentemperatur[1]), sondern liegt mehrere Grade höher.

---

1) Freund und Strasmann, Arch. f. experim. Path. u. Pharmakol. 1912, Bd. 69, S. 12; Freund und Grafe, ibidem 1912, Bd. 70, S. 135; Graf Schönborn, Zeitschr. f. Biologie 1911, Bd. 56.

2) Soetber, Archiv f. exper. Path. u. Pharmakol. 1897, Bd. 40, S. 53.

Wenn man nach den nervösen Bahnen sucht, auf denen vom Wärmezentrum aus die Wärmebildung beeinflußt wird, muß man zunächst die Frage nach den Orten der Wärmebildung erwägen. In letzter Linie wird ja Wärme bei den Lebensvorgängen aller Organe gebildet; neben den Unterleibsdrüsen ist sicher die Hauptquelle der tierischen Wärme die Muskulatur. Wie aber diese wärmebildenden Prozesse vom Zentralnervensystem aus regulatorisch beeinflußt werden, kann man wohl zurzeit noch nicht sagen. Wir kennen für die nervöse Beeinflussung des Muskelstoffwechsels bisher nur eine Möglichkeit, nämlich die motorische Innervation[1]).

Aber eine Reihe schwerwiegender Tatsachen sprechen dagegen, daß die Integrität der motorischen Muskelinnervation für die regulatorische Steigerung der Verbrennungen notwendig ist. Wir wissen durch die Versuche von Hirsch und Rolly[2]) und von Sinelnikow[3]), daß die Wärmestichhyperthermie zustande kommt, auch wenn die Muskelinnervation durch Curare oder durch Nervendurchschneidung ausgeschaltet wird. In Versuchen, die Verzár in Tangls Laboratorium über den Einfluß intravenöser Kochsalzinfusionen auf den respiratorischen Stoffwechsel anstellte, beobachtete er beim kurarisierten Hunde Kochsalzfieber[4]). Damit ist der Beweis erbracht, daß diese Hyperthermien »nicht durch thermogene Muskelinnervation verursacht werden« (Sinelnikow l. c.).

Wir müssen aber daran denken, daß auch der Stoffwechsel des ruhenden Muskels beeinflußbar sein könnte: das wäre entweder durch veränderte Durchblutung möglich (vgl. hierzu die Arbeiten Verzárs[5]) aus Barcrofts Institut in Cambridge) oder chemisch auf dem Blutwege, also durch Hormone. Die chemische Regulation würde dann von den Zentren aus über Drüsen mit innerer Sekretion wirken[6]).

Diese vorläufig durchaus hypothetische Annahme würde es ermöglichen, die vielumstrittene Frage nach den Orten der Wärmebildung im Fieber von der Frage des nervösen Mechanismus der

---

1) Die Rolle der Muskulatur bei der Wärmeregulation soll an anderer Stelle ausführlich behandelt werden.

2) Deutsches Arch. f. klin. Medizin 1903, Bd. 75, S. 307.

3) Arch. f. Anat. u. Physiol. 1910. Phys. Abt. S. 279.

4) Biochem. Zeitschr. 1911, Bd. 34, S. 41.

5) Journal of Physiologie 1912, Bd. 44, S. 243 und Bd. 45, S. 39.

6) Vgl. Freund und Marchand, Beziehungen der Nebennieren zu Blutzucker und Wärmeregulation. Arch. f. experim. Path. u. Pharmakol. 1913, Bd. 72, S. 74; und Freund, Vortr. im Naturwissensch.-medizin. Verein Heidelberg, Februar 1913. Referiert Münchn. med. Wochenschr. 1913, S. 838.

Wärmeregulation zu trennen. Wenn also die folgenden Versuche sich mit der Innervation der Abdominalorgane beschäftigen, soll damit nur ausgesagt werden, daß dort die Erfolgsorgane liegen, an denen die von den wärmeregulierenden Vorrichtungen ausgehenden nervösen Reize wirken, nicht aber, daß die regulatorische Steigerung der Wärmebildung nur im Abdomen lokalisiert sein muß.

Die Innervation der Abdominalorgane erfolgt auf drei Wegen: Splanchnici, Grenzstrang und Vagi.

Die Durchschneidung der Splanchnici allein stört die Wärmeregulation nicht. Wir haben auch bereits gesehen, daß die Brustmarkdurchschneidung oberhalb des sechsten Segments, bei der ja die Splanchnici gleichfalls vom Zentralnervensystem abgetrennt sind, die Tiere im vollen Besitze der chemischen Regulation läßt. Dementsprechend kann bei Tieren mit durchschnittenen Splanchnici oder mit durchschnittenem Dorsalmark experimentelles Fieber (Kochsalz, Aqua dest., Hämoglobin, Wärmestich) hervorgerufen werden.

Der Grenzstrang ist beim Kaninchen wegen seiner Feinheit und wegen seiner Lage für operative Eingriffe im Abdomen nicht zugänglich. Bei der Halsmarkdurchschneidung ist der Grenzstrang vom Zentrum abgetrennt, ebenso zum größten Teil bei der Kombination von Brustmarkdurchschneidung mit Exstirpation der Ganglia stellata oder mit Durchschneidung der Wurzeln $C_8$ und $D_1$. Da solche Tiere keine Wärmeregulation mehr zeigen, kommt demnach dem Grenzstrang eine wichtige Rolle dabei zu[1]).

Über die Wirkung der Vagusdurchschneidung auf die Wärmeregulation finden sich in der Literatur nur wenig Angaben. Stefani[2]) und sein Schüler Pari[3]) berichten über eine hemmende Wirkung der Vagi auf die Wärmebildung, deren Wegfall nach Vagusdurchschneidung eine leichtere Überhitzbarkeit der Tiere zur Folge hat. Desgleichen hat Tscheschkow[4]) gefunden, daß nach Durchschneidung der Vagi am Halse eine schwere Störung der Wärmeregulation eintritt, die sich namentlich in leichterer Überhitzbarkeit der Tiere äußert. In beiden Fällen handelt es sich um Durchschneidung der Vagi am

---

1) Vgl. Graf Schönborn, Freund und Strasmann, Freund und Grafe a. a. O.

2) Arch. Fisiolog. 5, S. 285. Zitiert nach Maly, Jahresber. d. Tierchemie 1909, Bd. 38, S. 579 u. 580.

3) Gazz. Osp. 28, Nr. 147. Zitiert nach Maly, Jahresber. d. Tierchemie 1909, Bd. 38, S. 579 und 580.

4) Tseschkow, Doktordissertation, Petersburg 1902 (aus dem Pawlowschen Laboratorium).

Halse; daraus resultiert eine große Erschwerung für die Beurteilung, durch die notwendigen Hilfsoperationen an Ösophagus und Trachea und namentlich durch die Veränderung von Kreislauf und Atmung. Allein schon die Verlangsamung der Atmung (bei Tscheschkow 5—8 Atemzüge in der Minute) reicht aus, um eine Verringerung der Wärmeabgabe und damit eine leichtere Überhitzbarkeit zu verursachen. So erklärt Tscheschkow selbst in seinem Befunde.

Aus diesen Gründen kommt für unsere Zwecke nur die Durchschneidung der Vagi unter dem Zwerchfell am Ösophagus in Betracht. Die Operation und ihre Wirkung ist häufig beschrieben[1]), ohne daß dabei auffällige Störungen der Körpertemperatur beobachtet wurden. Von Schultze[2]) wurde untersucht, ob der Wärmestich nach Durchschneidung der Vagi und Splanchnici noch zustande kommt. Er konnte das bejahen, jedoch mit der Einschränkung, daß die Hyperthermie wohl geringer ist und kürzer dauert als beim Normaltier. Ferner geht aus seinen Protokollen hervor, daß nach der Operation etwa eine Woche verging, bis die Tiere wieder normale Temperaturen hatten.

Nimmt man noch die Mitteilung von Morat und Doyon[3]) dazu, die mit Pilokarpin Temperaturerniedrigung, mit Atropin Fieber bei Hunden und Kaninchen erzeugen konnten, so weist manches auf Beziehungen des Vagus zur Wärmeregulation hin.

Die folgenden Untersuchungen wurden an Kaninchen mittlerer Größe (2—3 kg) ausgeführt; es wurde zunächst untersucht, ob die Durchschneidung der Vagi allein Einfluß auf die Temperaturregulierung hat; dann wurde die Vagusdurchschneidung mit der Brustmarkdurchschneidung — meist am 4. bis 6. Dorsalsegment — kombiniert.

Die Technik der Durchschneidung des Vagi am Ösophagus ist sehr einfach; nur muß darauf geachtet werden, daß wirklich das ganze Gewebe um den Ösophagus durchschnitten wird (vgl. Krehl l. c.). Über die Technik der Brustmarkdurchschneidung siehe bei Freund und Strasmann l. c.

Nach der Vagusdurchschneidung sind die Tiere in den ersten Tagen nicht ganz wärmetüchtig: von 9 Tieren ließen sich 3 bei 10—12° C Außentemperatur unterkühlen. Nach der Operation erholen sie sich im Wärmeschrank schnell, fressen aber schlecht. Die Körpertemperatur ist auch bei mittlerer Zimmertemperatur eher an der unteren Grenze der Norm. Es ist nicht ausgeschlossen, daß das zum Teil auf Rechnung des Eingriffs (Rasieren der Bauchhaut) zu

1) Vgl. z. B. Krehl, Du Bois' Archiv 1892, Suppl. S. 238.
2) Arch. f. experim. Path. u. Pharmakol. Bd. 43, S. 204.
3) Compt. rendes Soc. biol. 1892, S. 634.

setzen ist. — Bei längerer Beobachtung habe ich keine Störungen der Wärmeregulation gesehen; die Tiere sind gegen Abkühlung und Überhitzung ebenso resistent wie vor der Operation. Die oben zitierten Angaben über die leichtere Überhitzbarkeit gelten also wohl nur für die Durchschneidung am Halse und sind meines Erachtens aus den angeführten Gründen kein zwingender Beweis für einen hemmenden Einfluß des Vagus auf die Wärmebildung.

Die Vagusdurchschneidung läßt die Fähigkeit zu fiebern (Kochsalz) intakt. In drei Versuchen mit 20 ccm Kochsalzlösung (2%ig) in doppelt destilliertem Wasser betrugen die Temperatursteigerungen + 1,2°, + 1,4° und + 0,6°.

Werden Vagi und Splanchnici durchschnitten, so ist der Effekt im wesentlichen der gleiche. Der Eingriff und seine direkten Folgen sind sicher schwerer, die Erholungszeit dauert länger[1]; aber nach vollkommener Erholung besteht keine merkliche Störung des Regulationsvermögens. Auch nach diesem Eingriff bleibt die Fähigkeit zu fiebern erhalten, und zwar glaube ich, wie das Schultze auch beim Wärmestich beobachtet hat, daß das Fieber durch Kochsalz weniger hoch und weniger regelmäßig zustande kommt wie in der Norm[2]. Die Resultate an sechs Tieren waren +0,6°, +0,5°, +0,8°, +1,1°, +0,6° und +0,8°; nur in zwei Versuchen stieg die Temperatur über 40°.

Wir sehen also, daß eine deutliche Wirkung der Vagi auf die chemische Regulation so nicht nachweisbar ist. Eine solche Wirkung tritt aber mit ganzer Schärfe hervor, wenn man die Vagusdurchschneidung an Tieren mit durchtrenntem Brustmark ausführt.

Die Kurve I zeigt das Verhalten der Körpertemperatur bei fünf Tieren, bei denen erst die Vagi durchschnitten und dann nach völliger Erholung die Brustmarkdurchschneidung am 4.—6. Segment ausgeführt wurde. (Kurve I.)

Wir sehen, daß hier die Kurve nicht das für die reine Brustmarkdurchschneidung typische Verhalten zeigt, sondern daß die Tiere sich so verhalten wie nach Halsmarkdurchschneidung.

Noch klarer zeigen das gegensätzliche Verhalten gegenüber der reinen Brustmarkdurchschneidung die Kurven zweier Tiere, bei denen

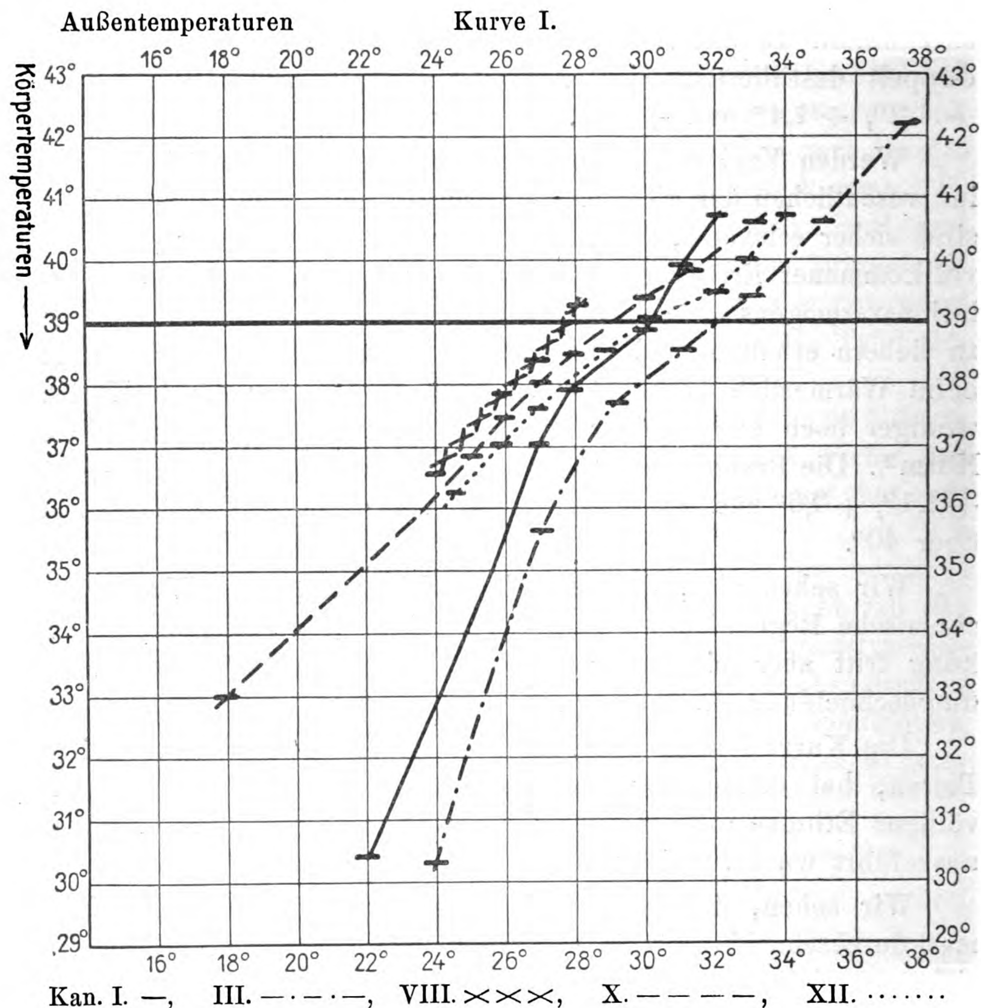
---

1) Vgl. auch Schultze a. a. O. S. 208 und 209.

2) Vgl. Freund, Arch. f. experim. Path. u. Pharmakol. 1911, Bd. 65; Freund und Grafe, ibidem 1911, Bd. 67; Freund, Zeitschr. f. Immunitäts-Forsch. 1912, Bd. 13.

die beiden Operationen in der umgekehrten Reihenfolge vorgenommen wurden. (Kurve II und III.)

Man sieht, daß die beiden Tiere (Nr. XIV und XV) nach der Durchschneidung des Brustmarks eine Regulationsbreite von etwa 12—14° hatten, während sie nach der zweiten Operation ganz von der Umgebungstemperatur abhängig, »poikilotherm« in dem oben ausgeführten Sinne, wurden.

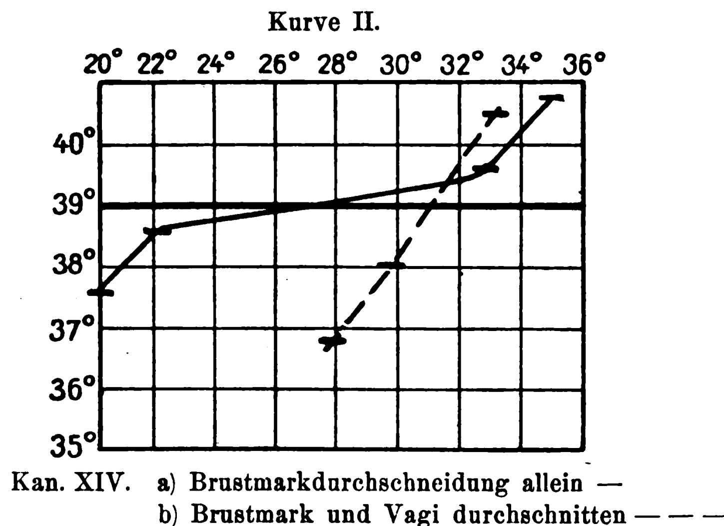



Kan. I. —, III. —·—·—, VIII. ×××, X. — — — —, XII. .......

Es besteht bei diesen Tieren vielleicht ein gewisser Unterschied gegenüber solchen mit durchschnittenem Halsmark: während diese nämlich sich bei Veränderung der Umgebungstemperatur sehr schnell, oft schon nach $^1/_2$—1 Stunde einstellen, dauert es bei Tieren mit durchschnittenen Vagi und Brustmark meist länger (2—4 Stunden), bis die Temperaturkonstanz eintritt. Die gleiche Erscheinung war

auch bei der Kombination von Brustmarkdurchschneidung mit Exstirpation der Gangl. stellata oder mit Wurzeldurchschneidung (siehe Freund u. Strasmann a. a. O. und Freund u. Grafe a. a. O.) zu

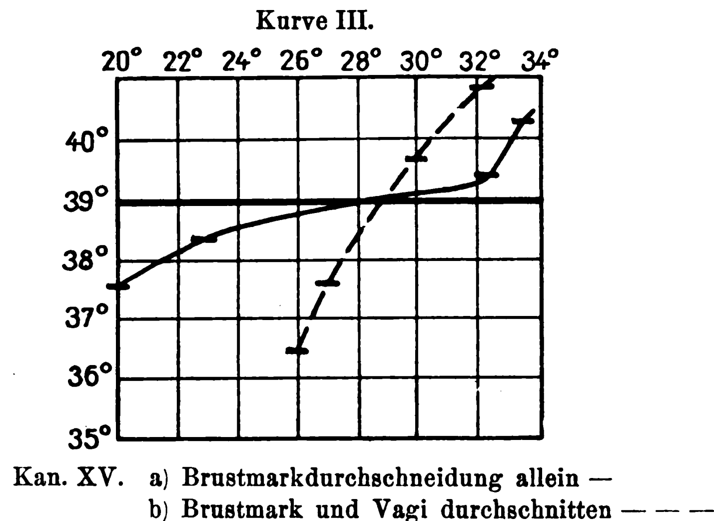
Kurve II.




Kan. XIV. a) Brustmarkdurchschneidung allein —
b) Brustmark und Vagi durchschnitten — — —

konstatieren. Man muß das wohl als einen Rest von Regulationsvermögen auffassen.

Kurve III.




Kan. XV. a) Brustmarkdurchschneidung allein —
b) Brustmark und Vagi durchschnitten — — —

Abgesehen davon verhalten sich diese Tiere ganz wie nach Halsmarkdurchschneidung; sie lassen sich bei ziemlich hoher Temperatur (so z. B. Kan. I bei 22°, Kan. III bei 24°) beliebig tief — ev. bis zum Tode — abkühlen, sind nur bei einer bestimmten Außentem-

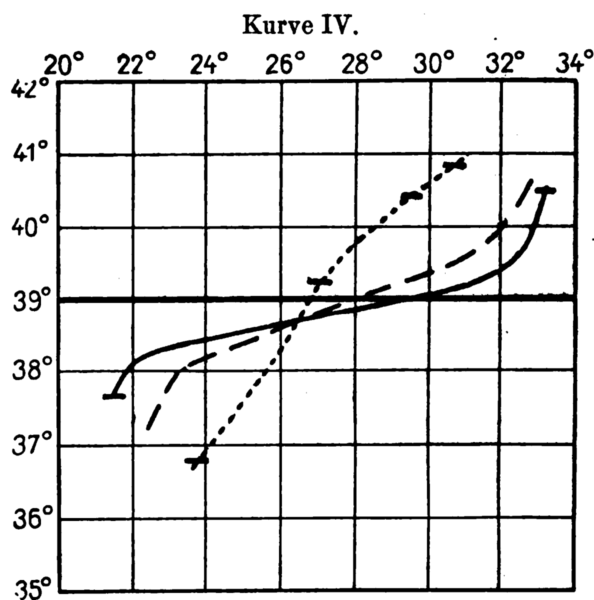
peratur, die je nach der Größe der Tiere zwischen 28 und 32° liegt, normal, überhitzen sich also etwa 2—5° tiefer als normale Kaninchen[1]).

Experimentelles Fieber war bei diesen Tieren in keinem Fall hervorzurufen.

Sie zeigten, ebenso wie die Tiere mit durchschnittenem Halsmark, auf Fütterung hohe Temperatursteigungen (z. B. Kan. III bei gleicher Außentemperatur von 38,3° auf 39,3° nach etwa 6 Stunden; Kan. X von 38,8° auf 40,3° nach 6 Stunden; Kan. XII von 38,4° auf 39,6° nach 7 Stunden).

Die Höhe der Brustmarkdurchschneidung ist nicht gleichgültig. Es zeigte sich, daß der Ort der Durchschneidung oberhalb des 6. Dorsalsegments liegen muß. Das läßt sich am besten an der Kurve des

Kurve IV.




Kan. XVI. 1. —, 2. — — —, 3. .....

Kan. XVI demonstrieren, bei dem drei Operationen ausgeführt wurden: 1. Brustmarkdurchschneidung zwischen 8. und 9. Segment; 2. Durchschneidung der Vagi; 3. Brustmarkdurchschneidung am 6. Segment. (Kurve IV.)

Wir sehen, daß die Regulationsbreite von 22—32°, die nach der ersten Brustmarkdurchschneidung bestand, durch die Vagusdurchschneidung nicht wesentlich geändert wurde. Erst nach der zweiten Brustmarkdurchschneidung am 6. Segment resultiert eine Kurve, die sich mit den oben beschriebenen deckt.

1) Die Zahlen gilten natürlich nur für die Ventilationsverhältnisse des von von mir benutzten Wärmeschranks.

Das Ergebnis der mitgeteilten Versuche ist also, daß bei Tieren, die infolge Brustmarkdurchschneidung im wesentlichen auf ihre chemische Wärmeregulation angewiesen sind, die doppelseitige Vagusdurchschneidung unter dem Zwerchfell die gleiche Wirkung hat wie die Exstirpation der beiden Ganglia stellata oder die Durchschneidung der Rückenmarkswurzeln $C_8$ und $D_1$: die Tiere zeigen dann keine Regulationsfähigkeit mehr, sind vielmehr fast ebenso schwer geschädigt wie durch die Halsmarkdurchschneidung.

Bei der ganz analogen Wirkung, welche die Vagusdurchschneidung und die beiden andern Operationen, welche im wesentlichen den Sympathicus betreffen, zeigen, fällt es schwer, eine antagonistische Wirkung herauszufinden, wie sie sonst zwischen sympathischen und »parasympathischen« Nerven angenommen wird. Man gewinnt vielmehr den Eindruck, daß es sich um funktionelle gleiche Bahnen handelt, die dabei ausgeschaltet werden. Wir müssen uns aber klar machen, daß wir hier nicht mit den vorwiegend pharmakologischen Begriffen zu rechnen haben, sondern mit anatomischen. Bei den nahen Lagebeziehungen des Vagus zum Halssympathicus (Vagosympathicus beim Hunde!) und zum Ganglion stellatum ist sicher die Möglichkeit eines Faseraustauschs gegeben. Auch an die von Hans Meyer betonte »Verflechtung und gegenseitige Durchdringung beider Systeme im Zentralnervensystem und dadurch etwa bewirkte Vermischung eines anatomisch scheinbar ganz reinen Nerven der einen vegetativen Art mit Fasern der andern«[1]) muß man denken. Dafür sprechen in unserm Falle manche anatomischen Befunde, so z. B. hat Huet[2]) nach Exstirpation des Ganglion stellatum Degenerationen im dorsalen Vaguskern gefunden.

Unsere Ergebnisse sind ein weiterer Hinweis darauf, daß die Regulation der Wärmebildung in irgendeiner Weise über die Abdominalorgane geht.

---

1) Vortr. vor der Gesellsch. Deutscher Nervenärzte 1912; Medizin. Klinik 1912, S. 1773.

2) Dissertation 1898, Amsterdam.

XIII.

Aus der Medizinischen Klinik zu Heidelberg.

# Über das Wärmestichfieber als Ausdruck des Wärmeregulationsvermögens.

Von

**Hermann Freund,**

Assistent der Klinik.

Wie in den Referaten auf dem Kongreß für innere Medizin 1913 von Hans H. Meyer und Krehl[1]) ausführlich begründet wurde, haben wir keinen Grund mehr, anzunehmen, daß im Fieber qualitative Abweichungen von den Vorgängen bei der normalen Wärmeregulation bestehen. Im Fieber befinden sich die temperaturregulierenden Apparate im Zustande abnormer Erregung bzw. abnormer Erregbarkeit; sie bedienen sich aber dabei der gleichen Mittel und Wege, wie für die Aufrechterhaltung der normalen Körpertemperatur. Daraus folgt, daß Fieber nur in einem Organismus entstehen kann, der über seine Wärmeregulation verfügt. Tiere, die auf operativem Wege dieser Fähigkeit beraubt sind, müssen daher auch die Fähigkeit zu fiebern verlieren; umgekehrt beweist das Gelingen eines Fieberversuchs das Erhaltensein des Regulationsvermögens.

In unseren bisherigen Untersuchungen über den nervösen Mechanismus der Wärmeregulation[2]) wurde deshalb stets durch Injektion pyrogener Substanzen die Fähigkeit zu fiebern geprüft[3]). Dieser Methode haften aber für unseren Zweck gewisse Mängel an; sie beruhen hauptsächlich auf den großen individuellen Differenzen und auf der großen Abhängigkeit vom Ernährungszustand der Tiere. Zudem war die Zahl der Versuchstiere, die für die Fieberversuche

1) Diese und die vorangehende Mitteilung enthalten einen Teil der experimentellen Grundlagen für das Referat von Krehl.

2) Freund und Strasmann, Arch. f. experim. Path. u. Pharmakol. 1912. Bd. 69, S. 12; Freund, die vorangehende Arbeit.

3) Versuche über infektiöses Fieber sind noch nicht abgeschlossen.

herangezogen werden konnten, vielleicht nicht immer groß genug, um mit Sicherheit negative Resultate beweisen zu können.

Ich habe daher meine bisherigen Untersuchungen nach dieser Richtung ergänzt, indem ich die Wirkung des Wärmestichs nach den verschiedenen Eingriffen am Nervensystem prüfte. Ich glaube damit auch eine andere Fehlerquelle ausschalten zu können: Der Wärmestich übt einen Reiz auf die Zentren aus; bei der Injektion pyrogener Substanzen besteht aber immer die Möglichkeit einer Einwirkung auf die Peripherie ohne Vermittlung des Nervensystems; dabei wäre an eine Wirkung auf die Gefäße oder auf Drüsen (Adrenalin) oder schließlich ganz allgemein auf Körpergewebe (Kochsalz) zu denken. Solche peripher bedingte Änderungen der Wärmebildung oder Wärmeabgabe werden von dem normal regulierenden Tiere überwunden; die ihrer Regulation beraubten Tiere können aber dadurch in ihrer Körpertemperatur beeinflußt werden, — ich erinnere an die beträchtlichen Temperaturschwankungen, die unsere »poikilotherm« gewordenen Tiere nach der Nahrungsaufnahme zeigen [1]).

Bei den folgenden Versuchen kam es zunächst darauf an, zu zeigen, daß sich auch im Verhalten gegenüber dem Wärmestich Tiere, deren Brustmark möglichst hoch (2. oder 3. Dorsalsegment) durchschnitten ist, prinzipiell anders verhalten, wie die ihrer Regulation völlig beraubten Tiere nach Halsmarkdurchschneidung oder nach kombinierter Durchschneidung von Brustmark und Vagi.

Das war deshalb wichtig, weil Sinelnikow [2]) aus einem negativen Wärmestichversuche nach Durchschneidung zwischen 2. und 3. Thorakalwirbel geschlossen hatte, daß die Integrität der oberen Dorsalsegmente für das Zustandekommen des Stichfiebers notwendig sei. Das würde aber mit unseren früheren Beobachtungen nicht übereinstimmen, aus denen hervorgeht, daß erst nach Durchschneidung oberhalb des Dorsalmarks das Regulationsvermögen völlig gestört ist.

Die Versuchsanordnung war stets folgende: nach der ersten Operation mußten sich die Tiere erst ganz erholen; namentlich wurde auch darauf geachtet, daß sie ausreichend fraßen. Die Wärmestiche erfolgten teils in die Corpora striata, teils in die Thalami. Ich folgte dabei der von Streerath [3]) beschriebenen Technik. Waren die Temperaturen wieder normal (am 2. oder 3. Tage), so wurde an den gleichen

1) Vgl. hierzu auch Isenschmid und Krehl, Arch. f. experim. Path. u. Pharmakol. 1912, Bd. 70, S. 119.

2) Arch. f. Physiologie u. Anatomie 1910; Phys. Abt. S. 293.

3) Ebenda, S. 295.

Tieren der Stich wiederholt. Der Erfolg der Operationen und die Lokalisation des Stichs wurde durch genaue Obduktion kontrolliert. Die Stiche wurden nach dem Vorgange von Jacobj und Roemer[1]) stets durch die Ventrikel ausgeführt. Es war unvermeidlich, die Tiere für die Ausführung des Stiches aus dem Thermostaten, in dem sie sonst gehalten wurden, in das gut geheizte Operationszimmer zu bringen; damit hängt wohl zusammen, daß viele Tiere zunächst sich etwas abkühlten — meist 0,5—1,0°, selten mehr.

Übrigens weist auch Ito[2]) darauf hin, daß zuweilen der Hyperthermie eine unbeträchtliche Abkühlung vorangeht, wodurch der Anstieg verzögert wird. Diese Verzögerung sah ich in meinen Versuchen mehrmals.

## A. Brustmarkdurchschneidungen.

Es wurden an vier Kaninchen sechs Wärmestichversuche angestellt.

Kan. 1. Brustmark am 3. Segment glatt durchschnitten. Regulationsbreite am 4. Tage nach der Operation: 20—22°.

Am 5. Tage I. Wärmestich in den linken Thalamus. Die Temperatur sinkt sofort nach dem Stich von **39,4°** (bei 29° Außentemperatur) auf 38,6°, steigt dann sofort. 6 Stdn. nach dem Stich 40,0°. Höchste Temperatur **40,4°** nach 12 Stdn. Nach 22 Stdn. wieder normal: **39,2°**. Darauf II. Stich in den rechten Thalamus. Sofortiges Steigen der Temperatur; nach 4 Stdn. **40,6°**.

Nach 6 Stdn. Tod.

Kan. 2. Brustmark am 3. Segment durchschnitten. Regulationsbreite am 4. Tage nach der Operation: 22°—32°.

Am 5. Tage I. Wärmestich in den linken Thalamus. Die Temperatur sinkt von **39,1°** auf 38,2°, steigt dann sehr langsam. Höchste Temperatur nach 12 Stdn. **40,2°**; nach 24 Stdn. noch 39,7°.

Stirbt beim II. Stich in den rechten Thalamus.

Kan. 3. Brustmark am 2. Segment durchschnitten. Am 3. Tage nach der Operation Regulationsbreite: 26°—33°.

Am 3. Tage I. Wärmestich in den linken Thalamus. Die Temperatur sinkt von **38,2°** auf 37,4° sofort nach dem Stich, steigt dann schnell auf **39,8°** (nach 6 Stdn.). Am nächsten Morgen Temperatur **38,7°**. II. Stich in den rechten Thalamus. Die Temperatur fällt auf 37,8°, steigt dann bis zur Höchsttemperatur von **40,1°** nach 8 Stdn.; nach 20 Stdn. wieder 38,7°.

Wird 2 Tage später getötet.

Kan. 4. Brustmark am 2. Segment durchschnitten; 1. Segment etwas erweicht. Regulationsbreite: 27—33° am 4. Tage nach der Operation.

Am 5. Tage Wärmestich in das linke Corpus striatum. Die

---

1) Arch. f. experim. Path. u. Pharmakol. 1912, Bd. 70, S. 149.

2) Zeitschr. f. Biologie 1899, Bd. 38, S. 139.

Temperatur steigt sogleich von **38,9°** auf 40,0° nach $3\frac{1}{2}$ Stdn.; höchste Temperatur **40,6°** nach 6 Stdn. Nach ca. 20 Stdn. wieder normal.

Stirbt 4 Tage später.

Wir sehen also, daß alle sechs Stiche Fieber gemacht haben.

Die Steigerungen betrugen

1. 1,0° nach 12 Std.
2. 1,4° nach 6 Std.
3. 1,1° nach 12 Std.
4. 1,6° nach 6 Std.
5. 1,4° nach 9 Std.
6. 1,7° nach 6 Std.

Wir sehen aus den Protokollen, daß die höchsten Temperaturen erreicht wurden, wenn es gelungen war, eine Abkühlung der Tiere zu vermeiden. Die Temperatursteigerungen dauerten wohl etwas kürzer wie beim normalen Tiere.

Jedenfalls ist damit der Beweis erbracht, daß Durchschneidungen des Dorsalmarks bis hinauf zum 2. Segment das Wärmestichfieber nicht verhindern.

## B. Tiere ohne Regulationsvermögen.

An zwei Tieren nach Halsmarkdurchschneidung und an fünf Tieren nach Durchschneidung der Vagi und des Brustmarks wurden elf Wärmestiche ausgeführt.

Die Tiere waren sämtlich ganz von der Außentemperatur abhängig. Es war daher notwendig, die Außentemperatur möglichst konstant zu halten.

Kan. 5. Halsmark am 7. Segment durchschnitten. Bei 30,5° Außentemperatur 38,5° Körpertemperatur.

Am 3. Tage nach der Operation Stich in den linken Thalamus. Die Temperatur sinkt dabei auf 36,4°, steigt im Brutschrank nach etwa 4 Stdn. auf die frühere Höhe; höchste Temperatur 38,7° (12 Stdn. nach dem Stich).

Wird nach 36 Stdn. getötet.

Kan. 6. Halsmark zwischen 8. und 7. Segment durchschnitten. Nach 3 Tagen bei 29°: 38°.

Am 3. Tage I. Stich in das linke Corpus striatum. Die Temperatur sinkt bis 37,2° (nach $1\frac{1}{2}$ Stdn., steigt dann wieder auf 38,5°; nachher steigt der Brutschrank um mehr als $\frac{1}{2}$°, so daß die Körpertemperatur nach 12 Stdn. bei $29\frac{3}{4}$° 39,2° beträgt. Am nächsten Morgen (bei $29\frac{1}{2}$°) 39,1°. II. Stich in den rechten Thalamus. Zuerst Senkung auf 38,9°, dann dauernd 39,4° und 39,3°

Wird am 3. Tage nach dem II. Stich getötet.

Kan. 7. Brustmark am 4. Segment und beide Vagi unter dem Zwerchfell durchschnitten.

Am 3. Tage nach der 2. Operation (bei $29^1/_2{}^\circ$) 39,3° Stich in den linken Thalamus; die Temperatur sinkt auf 38,0°, steigt dann wieder und hält sich dauernd zwischen 38,9° und 39,3°.

Nach 36 Stdn. getötet.

Kan. 8. Brustmark am 4. Segment und beide Vagi durchschnitten.

Am 3. Tage danach (bei 30°) 38,5°. I. Stich in das linke Corpus striatum. Temperaturabfall bei 37,5° nach 1 Stde., dann steigt sie sofort wieder auf die frühere Höhe und hält sich zwischen 38,5° und 38,7°. Nach 36 Stdn. (bei 30°) 39,3° (nicht mehr Wirkung des Stiches, sondern auf Wiederherstellung des spinalen Gefäßtons zurückzuführen)[1].

Tod beim II. Wärmestich.

Kan. 9. Operation wie bei Kan. 8.

Am 3. Tage (bei 30°) 37,9°. I. Wärmestich in das linke Corpus striatum. Temperaturabfall auf 36,8° nach $^3/_4$ Stdn., dann wieder Anstieg, hält sich dauernd zwischen 37,6° und 37,8°. 48 Stunden später 37,6°; nachher II. Wärmestich in das rechte Corpus striatum; Abfall auf 36,8°, steigt schnell wieder und bleibt zwischen 37,5° und 37,8°.

Nach 36 Stdn. getötet.

Kan. 10. Brustmark am 3. Segment und beide Vagi durchschnitten.

Am 3. Tage (bei 30°) 39,0°; I. Stich in den linken Thalamus. Temperatur nach 1 Stde. 37,8°, steigt bis 39,7° (bei $30^1/_2{}^\circ$, da der Brutschrank etwas gestiegen ist). Keine weitere Steigerung. 2 Tage später (bei $28^1/_2{}^\circ$) 39,2°; II. Stich in den rechten Thalamus. Temperatur nach 1 Stunde 38,4°, steigt dann wieder und hält sich dauernd bei 39,2° und 39,3°.

Nach 48 Stdn. tot.

Kan. 11. Operation wie bei Kan. 8 und 9.

Am 3. Tage (bei $30^1/_2{}^\circ$) 39,3°. I. Stich in den linken Thalamus. Die Temperatur fällt auf 38,3° (nach 2 Stdn.), ist nach 4 Stdn. 39,3° und hält sich dauernd zwischen 39,3° und 39,5°. Nach 48 Stdn. (bei $28^1/_2{}^\circ$) 39,0°; darauf II. Stich in den rechten Thalamus. Nach einem Abfall auf 38,6° steigt die Temperatur wieder und hält sich zwischen 39° und 392°.

Nach etwa 16 Stdn. Tod.

Während in der ersten Gruppe sämtliche mit der gleichen Technik ausgeführte Stiche zu Hyperthermie geführt haben, sind bei den »poikilotherm« gemachten Tieren elf Wärmestiche ohne jede Einwirkung auf die Körpertemperatur.

Das Gelingen des Wärmestichs nach der Brustmarkdurchschneidung, das Versagen bei den regulationslosen Tieren bestätigt und ergänzt somit durchaus die Ergebnisse der früheren Untersuchungen.

1) Vgl. Freund und Strasmann, a. a. O. S. 23, Tabelle III.

XIV.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Berlin.

# Experimentelle Untersuchungen zur Physiologie und Pathologie der Nierenfunktion.

## I. Mitteilung: Über die Ausscheidung der Phosphate bei gesteigerter Harnflut.

Von

Dr. **Wilh. Baetzner,**

Assistent der Kgl. Chir. Univ.-Klinik (Geh.-Rat Bier).

---

Die klinische Beschäftigung und Erfahrung mit den verschiedenen bekannten Methoden der funktionellen Nierendiagnostik zeigen zur Genüge, daß die Frage nach der Arbeitsleistung der Nieren, weder in ihren physiologischen noch pathologischen Verhältnissen, erschöpfend oder auch nur annähernd befriedigend erklärt werden kann.

Jahrzehntelange Arbeit klinischer und experimenteller Forschung hat allerdings immer neue Wege und Methoden gezeigt, um über das Problem der Funktionskraft der Nieren neue Erklärungen und neue Theorien zu bringen.

Die einzelnen Methoden aber, die sich hauptsächlich einerseits auf chemisch- physikalischen Grundsätzen aufbauen, indem sie teils die Gesamtheit der Sekretionsprodukte (Harnkryoskopie) oder der Retentionsprodukte (Blutkryoskopie) der Niere quantitativ zu bestimmen versuchen, andererseits der Niere eine Aufgabe durch Einverleibung körpereigener oder körperfremder Substanzen stellen, müssen sich durch die verschiedensten physikalischen Einwände in ihrem Werte eine wesentliche Beschränkung gefallen lassen.

In der Erkenntnis also der Unzulänglichkeit funktioneller Prüfung der Nieren entstand die Anregung zu dieser experimentellen Studie, um zu versuchen, dem wesentlichen Problem: »Der Reservekraft oder der Funktionsbreite« der Nieren vielleicht etwas näher zu kommen.

Hierbei führte die Erwägung, daß sich jede funktionelle diagnostische Methode nur auf der Kenntnis der physiologischen Funktion eines Organs aufbauen kann, von selbst in erster Linie unsere Versuche auf physiologisches Gebiet.

In den letzten Jahren haben zwei Arbeiten das wissentschaftliche Interesse besonders wachgerufen: Die Untersuchungen von Bock in Kopenhagen (1) und die experimentellen Arbeiten von Schlayer in Tübingen (2).

Bock hat über die Ausscheidung der Phosphate bei gesteigerter Harnflut eine Anzahl Tierversuche angestellt. Seine Versuchsreihe wurde veranlaßt durch die von Loewi (3) angestellten Untersuchungen über die Nierenfunktion, bei denen er auf Grund von vier Tierexperimenten zu dem Ergebnis kam, daß gleichzeitig mit gesteigerter Wasserabsonderung durch die Niere auch die Ausfuhr von Harnstoff und Kochsalz vermehrt wurde, während die Phosphorsäureausscheidung sich nicht änderte. Bei Einspritzung von Natriumphosphat und darauf folgender Einleitung einer Diurese dagegen erzielte er Zunahme der Phosphorsäure.

Diese beiden Ergebnisse bestimmten Loewi zu dem Schluß, daß die Phosphorsäure im Blut in kolloidaler Lösung sich finde und mittels echter Sekretion ausgeschieden werde.

Bock kam nun im Gegensatz zu Loewi zu ganz anderen Versuchsergebnissen.

Die Versuchsanordnung, auf die ich wegen des späteren Vergleichs mit meinen Versuchen etwas näher eingehen muß, war kurz folgende: Nicht narkotisierte Kaninchen, mit Grünfutter oder Hafer gefüttert, wurden halbstündlich oder stündlich katheterisiert und der gewonnene Harn analysiert. Während der Versuchszeit wurde ihnen verschiedene Substanzen intravenös und oral, bei den Wasserdiureseversuchen Leitungswasser per os in Mengen von 150—400 ccm zugeführt.

Die Versuchsergebnisse waren kurz zusammengefaßt: Bei der Zuckerdiurese, wo innerhalb 30 Minuten 30 cc einer 50%igen Glykoselösung in die Vena saphena einfloß, zeigte sich während der Diurese eine sehr bedeutende Steigerung der ausgeschiedenen Phosphorsäuremenge.

Das gleiche geschah bei der Salzdiurese, die durch intravenöse Injektion einer 2,93% NaCl- und 7,1% $Na_2 So_4$ enthaltenden Salzlösung hervorgerufen wurde.

Bei der Purindiurese endlich (Diuretin- und Theophyllinversuche) trat ebenfalls eine starke Vermehrung der Phosphorsäureausscheidung auf.

Die Wasserversuche, als Gesamtheit betrachtet, ergaben im Vergleich mit den soeben besprochenen Versuchsreihen folgendes Endergebnis: Die Wasserdiurese übt beim Kaninchen gewöhnlich keinen deutlichen Einfluß auf die Größe der Phosphorsäureausscheidung aus, während die Zuckerdiurese, die Salzdiurese und die Purindiurese

eine bedeutende Vermehrung der Phosphorsäureausscheidung im Harn bewirken.

Meine Versuche über die Phosphorsäureausscheidung — bei normalen und pathologischen Nieren — sind eingereiht in eine große Zahl anderer experimenteller Studien, die sich über eine Zeit von zwei Jahren erstrecken und wo 150 Tierversuche gemacht wurden.

Die Phosphorsäureausscheidung war deshalb Gegenstand der Untersuchung, weil in erster Linie eine körpereigene Substanz in ihren Ausscheidungsverhältnissen geprüft werden sollte und weil ihre analytische Bestimmung nach Neumann besonders genaue quantitative Werte versprach.

Im folgenden werden außer der Reihe nur die Versuche aufgeführt, die sich mit einer Nachuntersuchung der Bockschen Experimente befassen; die anderen Versuche werden später in einer zweiten Mitteilung, die sich speziell auf die Schlayerschen Versuche bezieht, veröffentlicht werden.

Versuchstechnik und analytische Untersuchungsmethode.

Als Versuchstiere wurden als besonders zweckmäßig Kaninchen genommen im Durchschnittsgewicht von 1200—2000 g, vereinzelt mit etwas größerem Gewicht. Ihre Nahrung bestand im Sommer in Grünfutter, im Herbst und Winter in Rüben.

Eine besondere Wasseraufnahme fand nicht statt. Einige Tage vor dem Versuche kamen die Tiere in ihre Käfige und bekamen Nahrung soviel sie wollten.

Der Urin wurde durch Katheter und durch Auspressen gewonnen. Die Urinmengen wurden stündlich gesammelt und die einzelnen Mengen analysiert auf ihren Gehalt an $P_2O_5$.

Alkalimetrische Bestimmung der Phosphorsäure unter Benutzung der Säuregemischveraschung [nach Neumann (4) mit den Modifikationen nach Gregersen (5)].

Die Veraschung des Urins wurde vorgenommen in einem an einem Stativ befestigten Rundkolben aus Jenaer Glas mit 300 ccm Inhalt.

Über demselben befand sich ein Hahntrichter mit einer Tropfkapillare zum eventuellen Zutropfenlassen der Säure.

Der abgemessene Harn wurde mit 20 ccm des Säuregemisches ($^1/_2$ l konzentrierte Schwefelsäure und $^1/_2$ l konzentrierte Salpetersäure spezivisches Gewicht 1,4 langsam zusammengießen und umschütteln oder umrühren) vermischt und mit mäßiger Flamme auf dem Baboblech erwärmt. Die Substanzzerstörung ist beendet, wenn die Entwicklung brauner aufsteigender Dämpfe (Nitrosedämpfe) verschwindet und die Flüssigkeit im Kolben farblos ist.

Nun wurden etwa 250 ccm Wasser zum Veraschungsprodukt hinzugefügt, ebenso 40 ccm Ammoniumnitrat, die Mischung auf 80° erhitzt, d. h. bis Blasen aufsteigen, sodann 40 ccm Ammoniummolybdat hinzugegeben. Nun schüttelte man etwa eine Minute kräftig durch zum Abscheiden des körnigen molybdänsäuren Ammoniaks und ließ die Lösung erkalten. Die eisgekühlte Lösung wurde dann durch ein aschefreies Faltenfilter filtriert und so lange ausgewaschen, bis das Waschwasser nicht mehr gegen Lackmuspapiersauer reagierte.

Nun wurde die Fällung mitsamt dem ausgewaschenen Filter mit etwa 250 ccm destilliertem Wasser versetzt, das Filter durch starkes Schütteln in der Lösung zerteilt und durch gemessene Mengen von $^1/_2$ n Natronlauge aus einer graduierten Tropfhahnbürette unter beständigen Umschütteln zu einer farblosen Lösung aufgelöst.

Sodann wurde ein Überschuß von 5—6 ccm Natronlauge zugefügt und nun so lange gekocht, bis mit den Wasserdämpfen kein Ammoniak mehr entwich. (Prüfung mit feuchtem Lackmus.)

Nach Abkühlen unter der Wasserleitung wurden durch 6 bis 8 Tropfen Phenophthalein die Flüssigkeit stark gerötet und der Überschuß an Alkali durch $\frac{n}{2}$ Schwefelsäure zurückgemessen.

Die Anzahl der zugefügten ccm $\frac{n}{2}$ Natronlauge, abzüglich der verbrauchten ccm $\frac{n}{2}$ Säure mit 1,268 multipliziert, ergab die Menge $P_2O_5$ in Milligrammen.

Da sich während des Titrierens durch die Kohlensäure der Luft Alkalikarbonat bildet, muß man beim Titrieren einen kleinen Überschuß ($^1/_2$—1 ccm) $\frac{n}{2}$ Säure hinzusetzen, die Kohlensäure verkochen und mit $\frac{n}{2}$ Natron zurücktitrieren und den kleinen Wert in Abrechnung bringen.

Versuche.

Die einstündigen Mengeverhältnisse der Phosphorsäureausscheidung bei Normalversuchen:

| Versuchs-Nr. | Gewicht | $P_2O_5$ in mg | | |
|---|---|---|---|---|
| | | 1. Stunde | 2. Stunde | |
| 21 | 1820 | 3,4 | 2,3 | |
| 30 | 1980 | 2,8 | 4,3 | |
| 71 | 3600 | 2,4 | 2,2 | |
| 75 | 1780 | 3,0 | — | |
| 76 | 1620 | 2,0 | — | |
| 77 | 1800 | 2,5 | — | |
| 78 | 1700 | 0,9 | — | usw. |

Die gewonnenen Zahlen für $P_2O_5$ bei gleichbleibender Ernährung und bei ziemlich gleichmäßigem Gewicht waren in ihren Mengenverhältnissen nicht besonders schwankend; d. h. ziemlich konstant. In den folgenden Versuchen habe ich deshalb vereinzelt sofort die Wasserdiurese eingeleitet, ohne vorher eine Kontrolluntersuchung der einstündigen $P_2O_5$-Ausscheidung anzustellen.

Tabellarische Zusammenstellung
der Wasserdiureseversuche.

| Nummer des Versuchs | Gewicht des Kaninchens | Zeit | Harnmenge in ccm pro Stunde | Menge d. $P_2O_5$ in mg pr. Stunde | Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|
| 129 | 1750 g | 1. Stunde | 4 | 1 | am Ende der 1. Stunde 100 ccm Leitungswasser mittels Sonde in den Magen eingeführt |
| | | 2. » | 12 | 7,6 | |
| | | 3. » | 55 | 9,9 | |
| | | 4. » | 40 | 8,8 | |
| 130 | 1650 » | 1. » | 1,8 | 1,5 | am Ende der 1. Stunde 100 ccm Leitungswasser |
| | | 2. » | 1,4 | 2 | |
| | | 3. » | 23 | 3,7 | |
| 139 } 140 } | 1680 » | 1. » | 1 | 1.5 | |
| | | 2. » | 1,2 | 2.4 | |
| | | 3. » | 4 | 5,1 | 100 ccm Leitungswasser |
| | | 4. » | 16 | 6,1 | |
| 136 } 141 } | 1700 » | 1. » | 2,4 | 2,5 | 100 ccm Leitungswasser |
| | | 2. » | 2.2 | 6,2 | |
| | | 3. » | 13 | 7,1 | |
| 80 b | 3300 » | 1. » | 5 | 5,3 | 1 Stunde vorher 100 ccm Leitungswasser |
| | | 2. » | 20 | 14,4 | |
| | | 3. » | 75 | 24,7 | |
| 133 | 1580 » | 1. » | 1,8 | 3,3 | 1 Stunde vorher 100 ccm Leitungswasser |
| | | 2. » | 4 | 5,6 | |
| 80 | 1700 » | 1. » | 6 | 7,5 | 1½ Stunde vorher 100 ccm Leitungswasser |
| 113 | 1220 » | 1. » | 6 | 1 | 1 Stunde vorher 100 ccm Leitungswasser |
| | | 2. » | 23,5 | 4,3 | |

Unsere Versuche ergeben demnach: Die Phosphorsäureausscheidung steigt beim Kaninchen während der eingeleiteten Wasserdiurese

zum Teil recht beträchtlich an, in einzelnen Versuchen bis ein Doppeltes und Mehrfaches gegenüber der Menge in der Normalperiode.

Besonders der Versuch 129 und 80b zeigen diese Tatsache aufs eindeutigste.

Gehen wir etwas näher auf einen Vergleich unserer Versuche mit denen von Bock ein, so fällt eine Beobachtung auf, die vielleicht, zum Teil wenigstens, unsere gegensätzlichen Resultate unserem Verständnis näher bringt.

Bock hat in seinen Versuchen Nr. 12—18 ganz hohe Ausgangswerte für $P_2O_4$ in der Normalperiode, d. h. vor Einleitung der Wasserdiurese.

Die stündlichen Ausscheidungsmengen für $P_2O_4$ betragen:

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Versuch 12 | bei | einem | Gewicht | von | 2570 g | in | mg: | 12,9 |
| » 13 | » | » | » | » | 2720 » | » | » | 11,0 |
| » 14 | » | » | » | » | 2950 » | » | » | 20,4 |
| » 15 | » | » | » | » | 2735 » | » | » | 19,2 |
| » 16 | » | » | » | » | 3700 » | » | » | 16,4 |
| » 17 | » | » | » | » | 2950 » | » | » | 13,4 |
| » 18 | » | » | » | » | 2670 » | » | » | 4,2 |

Diese Perioden mit großer $P_2O_4$-Ausscheidung dienen Bock als Vorperioden zu seinen Diureseversuchen.

In unseren Versuchsreihen sind die Grenzen verhältnismäßig ganz wenig verschoben; die Werte schwanken zwischen 0,9 bis 4,3 mg $P_2O_5$ pro Stunde.

Das Mittel von 15 Analysen ergibt bei einem mittleren Gewicht von 1900 g einen Stundenwert von 2,3 mg $P_2O_5$, während bei den Bockschen (7) Versuchen ein mittlerer Stundenwert von 13,92 mg $P_2O_4$ bei einem Durchschnittsgewicht von 2900 g herauskommt.

Wodurch diese großen Differenzen der Ausgangswerte in unseren beiderseitigen Versuchsreihen bedingt sind, ist nicht ohne weiteres ersichtlich.

Neben der Gewichtsdifferenz mögen besondere Verhältnisse der dänischen Kaninchen, oder vielleicht die Ernährung mit phosphorreichem Hafer hierbei eine gewisse Rolle gespielt haben.

Auch die Betrachtung des Einzelversuches Bocks bietet gegenüber der Gesamtheit Bocks wesentliche Differenzen:

Im Versuch 12 ist sowohl nach der ersten wie nach der zweiten Wasserinjektion eine deutliche Zunahme der $P_2O_4$-Ausscheidung verglichen mit dem Ausgangswerte in der Normalperiode, festzustellen.

Im Versuch 16 hat Bock eine Steigerung der $P_2O_4$-Ausscheidung bis auf 63% über den Normalwert und er erklärt »diese ganz isolierte Erscheinung« mit den speziellen Verhältnissen des betreffenden Versuchstieres.

Auch im Versuch 17 ist ganz eindeutig eine wesentliche Zunahme der $P_2O_4$-Ausscheidung nachzuweisen.

Die Versuche 12, 16, 17 kommen demnach mit ihrem Resultate zu demselben Ergebnis wie meine Versuche, daß nämlich in der Zeit der Wasserdiurese auch eine vermehrte $P_2O_4$-Ausscheidung statthat.

Auch andere Untersucher kommen zu analogen Schlüssen:

So stellt Weber (6) in seinem Resümee der Versuche an gesunden Tieren fest, daß eine energische Polyurie unter Umständen die Ausscheidung im Körper gebildeter Phosphate zu beschleunigen vermag.

Auch Erich Meyer (7) fand (allerdings beim Diabetes insipidus), daß beim Phosphor doch eine gewisse Abhängigkeit von der Diurese vorhanden sei, wenigstens insofern, als bei sehr starker Harnflut meist die höchsten, beim Herabgehen der Diurese niedere Werte beobachtet wurden; die Abhängigkeit sei allerdings nicht so konstant wie beim Stickstoff und Kochsalz.

Voit und Forster (8) haben bei starker Wasserzufuhr eine mit der Vermehrung des Harnstoffs parallel gehende Steigerung der Gesamtschwefelsäureausfuhr feststellen können; da von vornherein ein weitgehender Parallelismus zwischen Phosphaten und Sulfaten angenommen werden darf, dürfte diese Beobachtung auch auf die $P_2O_5$-Ausscheidung Anwendung finden.

Es läge nun nahe, unsere oben erwähnte Versuchsreihe ebenfalls zum Ausgangspunkte verschiedener Erwägungen über den Ausscheidungsmechanismus der Nieren, insbesondere im Hinweis auf die beiden herrschenden Nierensekretionstheorien zu machen.

Dies scheint mir zurzeit, d. h. vor Veröffentlichung und Mitberücksichtigung meiner anderen Versuche, nicht zweckmäßig.

Die vorliegenden Mitteilungen mögen also ihren vorläufigen Abschluß finden mit der Zusammenfassung, daß wir im Tierversuche, entgegen den Ergebnissen von Bock, bei der Wasserdiurese auch eine fast regelmäßig eintretende Steigerung der Phosphorausscheidung feststellen konnten.

Herrn Geheimrat Heffter spreche ich für die mannigfachen Anregungen und für das große Interesse meinen verbindlichsten Dank aus. Die Mittel zu den vorstehenden Untersuchungen verdanke ich der Gräfin Bose-Stiftung.

## Literatur.

1. Johannes Bock, Sonderabdr. aus dem Archiv für experim. Path. u. Pharm. Bd. 58. 1908.

2. Schlayer und Takayasu, D. Archiv für klin. Medizin 1910. Bd. 98.

3. O. Loewi, Archiv für experim. Path. u. Pharm. Bd. 48.

4. Neumann, Hoppe Seylers Zeittchr. für Physiol. Chemie. Bd. 37 und Bd. 43.

5. J. P. Gregersen, Hoppe-Seylers Zeitschr. für Phys. Chemie. Bd. 53.

6. S. Weber, Archiv für experim. Path. u. Pharm. Bd. 54.

7. Erich Meyer, D. Archiv für klin. Medizin 1905. Bd. 83.

8. C. Voit und Forster, Physiologie des Stoffwechsels. 1881.

---

XV.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Berlin.

# Über Strophanthidin.

Von

Dr. A. Gröber,

Assistenten am Institut.

(Mit 7 Kurven.)

---

Die glykosidischen Herzgifte scheinen fast durchweg eine stärkere Wirksamkeit zu besitzen, als ihre nicht zur Kohlehydratgruppe gehörenden Spaltprodukte. Entweder sind diese mit dem Kohlehydrat das Glykosid bildenden Substanzen völlig unwirksam, wie z. B. das Digitaligenin und Digitoxigenin, oder ihre Wirkungsweise weicht von der des betreffenden Glykosids beträchtlich ab, wie dies von O. Schmiedeberg und anderen für Digitoxiresin und Digitaliresin angegeben wurde.

Von dieser Regel machen eine Ausnahme nur das Antiarin, dessen Spaltprodukt, das Antiarigenin nach Hedbom[1]) der Muttersubstanz ähnliche, aber quantitativ viel schwächere Herzwirkung besitzt, und das Kombé-Strophanthin.

Schon Fraser[2]) hat in seiner umfangreichen Arbeit, der ersten umfassenden Publikation über Strophanthin überhaupt, gezeigt, daß Strophanthin, mit verdünnter Säure (0,3 %ige $H_2SO_4$) erhitzt, in einen Zucker und Strophanthidin zerfällt, und angegeben, daß das Strophanthidin in Dosen von 4,12 mg pro Kilogramm Frosch tödlich ist (S. 1017 l. c.). Er kennt also bereits die Giftwirkung des Strophanthidins, geht aber nicht näher darauf ein, da ihn in erster Linie das Strophanthin interessiert. Diese Angabe Frasers ist sonderbarerweise völlig unbeachtet geblieben, so viele Autoren auch auf seiner Arbeit weitergebaut und sie zitiert haben.

---

1) Hedbom, Beiträge zur Kenntnis der Wirkung des Antiarins. Arch. f. experim. Path. u. Pharmakol. Bd. 45, 1901, S. 242/243.

2) Thomas R. Fraser, Strophanthus hispidus: its natural history, chemistry and pharmakology. Transactions of the Royal Society of Edinburgh, 35, Teil IV, S. 955 u. 36, Teil II, S. 343, Monographia, Edinburgh 1891.

Es schien aus mancherlei Gründen wünschenswert, diese spärlichen, nur auf wenige Froschversuche sich gründenden Fraserschen Angaben nachzuprüfen und zu erweitern.

Da das Strophanthidin leicht zugänglich und in reiner, kristallinischer Form zu erhalten ist, so könnte man vielleicht an seine spätere therapeutische Verwendung denken. Außerdem erschien es nicht unwichtig, zu untersuchen, ob die Abspaltung der Kohlehydratgruppe nur eine quantitative, oder auch eine qualitative Änderung der Wirkung gegenüber dem Strophanthin zur Folge hätte. Bei einer späteren Aufklärung der chemischen Konstitution der Herzgifte wäre zuerst das Strophanthidin in Angriff zu nehmen.

A. Heffter[1]) und F. Sachs[1]) haben gezeigt, daß das von Fraser beschriebene Strophanthidin nicht nur aus dem amorphen und dem kristallinischen Kombé-Strophanthin, sondern auch aus Hispidus-Strophanthin erhalten werden kann. Das zu den nachstehenden Versuchen verwendete Präparat wurde teils aus Merckschem Strophanthin, teils aus Strophanthin, das ich selbst aus Kombé-Samen (von Cäsar und Loretz bezogen) dargestellt hatte, durch Hydrolyse mit 0,5%iger Salzsäure bei 70—75° gewonnen. Es zeigte die von Heffter und Sachs (l. c.) beschriebenen Eigenschaften und Reaktionen.

Wegen der geringen Wasserlöslichkeit des Strophanthidins war es nötig, die Stammlösungen mit Hilfe eines Zusatzes von teils 20%, teils 40% Methylalkohol herzustellen. Zu den vergleichenden Versuchen mit Strophanthin wurde dasselbe Lösungsmittel verwendet. Und zwar enthielten die Stammlösungen mit 20% $CH_3OH$-Gehalt 0,1% Strophanthidin bzw. Strophanthin, die mit 40% $CH_3OH$ 0,2%. Letztere wurden ausschließlich zu den am ganzen Tier ausgeführten Versuchen verwendet, die ersteren dagegen zur Herstellung der schwachen Konzentrationen, wie sie am überlebenden Herzen Verwendung fanden.

## I. Versuche am ganzen Tier.

Es wurden nur männliche Frösche verwendet, in der Mehrzahl der Versuche Temporarien, denen die Giftlösung in den Oberschenkellymphsack gebracht wurde. Den Kaninchen wurde die Giftlösung in die Ohrvene injiziert.

Der Raumersparnis und der Übersichtlichkeit wegen folgen die Versuchsergebnisse in tabellarischer Form.

1) A. Heffter und Fritz Sachs, Vergleichende Untersuchungen über Strophanthusglykoside. Biochem. Zeitschr., Bd. 40, S. 83—124.

a) Frosch.

| Laufende Nummer | Tierart | Tiergewicht in Kilogramm | Dosis pro Kilogramm Tier mg | Herzperistaltik nach ? Minuten | Systol. Ventrikelstillstand nach ? Minuten | Atemstillstand nach ? Minuten | Sonstiges. Erholt? Tot? |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | Rana esculenta | 0,052 | 2,0 | 3 Std. 33 Min. | — | 4 Std. 38 Min. | erholt |
| 2 | » » | 0,157 | 7,0 | 1 » 33 » | — | 38 Min. | » |
| 3 | » » | 0,100 | 12,0 | Halbierung nach 20 Min. | — | 20 » | » |
| 4 | » temporar | 0,044 | 10,0 | Peristaltik nach 2 Min. | 3 | 2 » | tot |
| 25 | » » | 0,036 | 8,3 | 4 Min. | 5 | 4 » | » |
| 5 | » » | 0,031 | 3,33 | 5 » | 6 | 5 » | erholt |
| 10 b | » » | 0,026 | 1,54 | 15 » | 17 | 30 » | » |
| 7 | » » | 0,03 | 1,37 | 3 » | 4 | 2 » | » |
| 10 a | » » | 0,023 | 1,30 | keine | 18 | 18 » | » |
| 10 | » » | 0,026 | 1,15 | 1 Min. | 14 | 4 » | » |
| 9 | » » | 0,031 | 0,97 | keine | 23 | 18 » | » |
| 6 | » » | 0,027 | 0,74 | 16 Min. | fast völlig nach 18 Min. | 17 » | » |
| 8 | » » | 0,028 | 0,71 | 24 » | 28 Min. | 27 » | » |

## b) Kaninchen.

### 1. Strophanthidin.

| Laufende Nummer | Tiergewicht in Kilogramm | Dosis pro Kilogramm Tier mg | Dyspnoe nach ? Minuten | Atmung = 0 nach ? Minuten | Sonstige Vergiftungssymptome | Ausgang erholt? tot? | Sektion |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 12 | 1,27 | 0,12 | keine | — | keine | bleibt völl. norm. | — |
| 15 | 1,5 | 0,48 | 2 | — | — | erholt | — |
| 19 | 1,54 | 0,65 | 2 | — | nach 1 Minute Salivation | erholt n. 52 Min. | — |
| 30 | 1,85 | 0,7 | 2 | — | Sofort Salivation. Nach 4 Min. Nackenmuskelparese. Nach 6 Min. Extremitätenparese. Nach 6 Min. Puls 52, Atmung 22. Nach 9 Min. Dyspnoe geringer | erholt n. 34 Min. | — |
| 29 | 1,65 | 0,79 | 1 | — | Sofort Salivation. Nach 6 Min. Nacken- und Extremitätenparese, Bauchlage. Nach 13 Min. Dyspnoe geringer | erholt n. 31 Min. | — |
| 16 | 1,23 | 0,8 | 1 | 8 | Nach 1 Min. Salivation. N. 4 Min. Nacken- und Extremitätenparese, Atmung 20 pro Minute, Reflexe = 0. Nach 8 Min. Atmung = 0, Puls 88. Nach 9 Min. Puls 68 pro Min. | tot | nach 11 Min. Herz schlägt noch 4 Min. lang |
| 31 | 2,1 | 0,81 | 1 | 13 | Sofort Salivation, Husten. Nach 6 Min. Bauchlage, Nacken- u. Extremitätenparese. Nach 12 Min. schwere klonische Krämpfe | tot | Herz schlägt n. 13 Min. lang. Starke Darmperistaltik |
| 32 | 1,8 | 1,0 | 1 | 7 | Sofort Salivation. Nach 5 Min. Nacken- und Extremitätenparese, Bauchlage, schwere klonische Krämpfe | tot | Herz schlägt n. 3 Min. lang. Starke Darmperistaltik |

b) Kaninchen.

2. Strophanthin (Arnaud).

| Laufende Nummer | Tiergewicht in Kilogramm | Dosis pro Kilogramm Tier mg | Dyspnoe nach ? Minuten | Atmung = 0 nach ? Minuten | Sonstige Vergiftungssymptome | Ausgang erholt? tot? | Sektion |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 20 | 1,44 | 0,21 | leichte nach 1 Min. Nach 7Mn.schwere. Nach 13 Min. geringer | — | Nach 5 Min. Defäkation, leichtes Speicheln. Die anfängliche, leichte Dyspnoe etwa 1 Min. nach ihrem Beginn wieder verschwunden | erholt n. 36 Min. | — |
| 21 | 1,54 | 0,23 | leichte nach 2 Min. Nach 4 Min. geringer. Nach 15 Min. wieder leichte Dyspnoe. Nach 25 Min. schwere | 31 | Nach 2 Min. aufgeregt. Mit Rückgang der leichten Dyspnoe ruhiger. Nach 15 Min. Salivation, leichte Parese der Vorderbeine, große Unruhe. Nach 25 Min. Nacken- u. Extremitätenparese, Seitenlage, Puls 48 pro Min. Nach 27 Min. agonale Atmung | tot | Herz schlägt noch etwa 3 Min. Ekchymosen in Pleura pulmon. |
| 18 | 1,04 | 0,25 | leichte nach 1 Min. Nach 3 Min. geringer. Nach 9 Minuten schwere | 24 | Nach 7 Min. etwas Salivation. Nach 9 Min. Nacken- u. Extremitätenparese, Bauchlage, schwere klonische Krämpfe. Nach 13 Min. starke Salivation, Seitenlage. Nach 16 Min. Puls 64 pro Min., bigeminus. Nach 18 Min. agonale Atmung | tot | Herz schlägt noch gut. Ekchymosen in Pleura pulmon. |

Diese Tabellen zeigen:

1. Dem Strophanthidin kommt eine dem Strophanthin und den übrigen Digitaliskörpern qualitativ gleiche Wirkung auf Herz und Atmung des Frosches zu. Rana esculenta verhält sich — wie den übrigen Körpern der Digitalisgruppe, so auch dem Strophanthidin gegenüber — ziemlich refraktär, und zeigt im Gegensatz zu rana temporaria trotz großer Dosen keinen Ventrikelstillstand, wenn auch eine Giftwirkung deutlich erkennbar ist (Atemstillstand, Herzperistaltik, Halbierung).

Die niedrigste Gabe von Strophanthidin, die eben noch Herzstillstand herbeiführt, liegt zwischen 0,71 und 1,0 mg pro Kilogramm.

2. Aus den Versuchen an Fröschen und Kaninchen läßt sich schließen:

Der Tod erfolgt bei Strophanthidinvergiftung ebensowenig, wie bei der Strophanthinvergiftung durch die Wirkung des Giftes auf das Herz, sondern durch Atemlähmung. Bei den meisten Froschversuchen ging der Atemstillstand dem Herzstillstand voraus (bei den Eskulenten kam es ausschließlich zu Atemstillstand), ebenso bei den tödlich verlaufenden Kaninchenversuchen. Bei diesen schlug das Herz meist noch minutenlang (in Versuch 31 noch 13 Minuten) nach Aufhören der Atmung, wie die Sektion zeigte.

Die geringste, eben noch tödliche Gabe von Strophanthidin für das Kaninchen liegt bei 0,8 mg pro Kilogramm Tier.

Nach A. Heffter und F. Sachs (l. c.) ist die geringste, eben noch tödliche Dosis von kristallisiertem Kombé-Strophanthin für Kaninchen 0,25 mg pro Kilogramm Tier. Für das damit identische Strophanthin Arnaud fand ich selbst 0,22 mg pro Kilogramm Kaninchen tödlich, so daß also das Strophanthidin rund 3,6mal weniger giftig ist. Da das kristallisierte Kombé-Strophanthin 56—58% Strophanthidin liefert, so ist die Abnahme der Giftigkeit, die es durch Abspaltung der Kohlehydratgruppe erleidet, nicht sehr groß.

Indessen unterscheidet sich die Wirkung des Strophanthidins auf das Kaninchen in mancher Beziehung nicht unwesentlich von der des Strophanthins.

Während ein Kaninchen nach intravenöser Injektion einer sicher tödlichen Gabe Strophanthidin schon sehr bald (wie die Tabelle zeigt schon nach 1 Minute) schwerste Dyspnoe zeigt, nach einer Zeit von 7 bis etwa 15 Minuten stirbt ohne auch nur vorübergehende Verminderung der Atemnot während dieser Zeit, verhalten sich mit Strophanthin vergiftete Tiere anders. Zwar macht sich auch bei ihnen etwa 1—2 Minuten nach der Injektion eine leichte Dyspnoe bemerk-

bar. Doch verschwindet diese bald wieder — ungefähr nach 1 Minute Dauer — vollständig. Erst später, etwa zwischen 7 und 15 Minuten post injectionem, setzt die eigentliche, schwere, tödliche Atemnot ein. Diese hält dann etwa 9—18 Minuten an. Der Tod tritt also nach rund 20—30 Minuten post injectionem ein, wie sich für Strophanthin Arnaud fand. Heffter[1]) sah nach 0,22 mg Strophanthin Merck völligen Atemstillstand erst nach 61 Minuten eintreten.

Diese eigentümliche Differenz der Art und Weise der Wirkung der beiden Gifte könnte es wahrscheinlich machen, daß der Wirkung des Strophanthins auf den Tierkörper eine Spaltung des Giftes im Organismus vorangehe, ja, daß zum Eintritt der Strophanthinwirkung überhaupt eine vorherige Abspaltung von Strophanthidin im Körper notwendig sei. Auf diese Frage muß ich später noch einmal zurückkommen.

Ich komme nun zur Besprechung der

## II. Versuche am überlebenden Herzen.

### 1. Froschherz.

Die Untersuchung erfolgte nach der Methode von Straub[2]). Die Giftlösung wurde bereitet durch Mischen von Ringerscher Lösung mit wechselnden Mengen der Stammlösungen (0,1% Strophanthin bzw. Strophanthidin, 20% $CH_3OH$), s. a. S. 2 dieser Arbeit.

Was die Kanülen angeht, so wurde nur die gerade Form benützt (s. a. Trendelenburg[3]). Die Füllung der Kanüle betrug jedesmal 0,75 ccm.

Zur Verwendung kamen nur Herzen von rana temporaria, und zwar von Männchen möglichst gleichen Gewichtes (30 g).

Die einzelnen Versuchsdaten, Konzentrationen, Angaben über die Stärke der Giftwirkung (Herzstillstand oder nicht), Erholung bzw. Reversibilität finden sich in der umstehenden Tabelle verzeichnet.

Aus dieser Tabelle ist zu sehen, daß sowohl Strophanthin, als auch Strophanthidin in der gleichen Konzentration — 1:1500000 — eben noch systolischen Ventrikelstillstand verursachen, nach den Vor-

1) A. Heffter, Sind die Strophanthine des Handels pharmakologisch gleichwertig? Therap. Monatsh. Bd. 23 (1909), S. 45.

2) W. Straub, »Über die Wirkung des Antiarins am ausgeschnittenen, suspendierten Froschherzen«. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 45, 1901, S. 346—379.

3) P. Trendelenburg, Vergleichende Untersuchung über den Wirkungsmechanismus und die Wirkungsintensität glykosidischer Herzgifte. Archiv f. exper. Path. u. Pharmakol. Bd. 61 (1909), S. 256/273.

versuchen am ganzen Tier ein überraschendes Resultat. Vielleicht findet das seine Erklärung darin, daß der geringe Methylalkoholzusatz die Aufnahme des an sich schwer wasserlöslichen Strophanthidins in das Herz begünstigt, während bei dem viel leichter löslichen Strophanthin eine Steigerung der an sich guten Resorption durch den schwachen $CH_3OH$-Zusatz nicht stattfindet.

a) Strophanthidin.

| Konzentration | ? mg in 0,75 cmm | ? mg $CH_3OH$ in 0,75 ccm | Systol. Stillstand ? Zeit post applicat. | Nach Auswaschen erholt? |
|---|---|---|---|---|
| 1:3000000 | 0,00025 mg | 0,05 mg | kein Stillst. | — |
| 1:2000000 | 0,000375 » | 0,075 » | » » | — |
| 1:1500000 | 0,0005 » | 0,1 | nach etwa 20 Min. | ja |
| 1:1000000 | 0,00075 » | 0,15 | nach etwa 15 Min. | » |

1:100000 ist noch reversibel
1:5000 ist nicht mehr reversibel.

b) Strophanthin (Merck).

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 1:3000000 | 0,00025 mg | 0,05 mg | kein Stillst. | — |
| 1:2500000 | 0,0003 » | 0,06 » | » » | — |
| 1:1750000 | 0,00043 » | 0,080 » | » » | — |
| 1:1500000 | 0,0005 » | 0,1 » | nach etwa 55 Min. | ja |
| 1:1000000 | 0,00075 » | 0,15 » | nach etwa $10^1/_2$ Min. | — |

Bei den geringeren Konzentrationen, die $<$1:1500000 sind, bis hinab zu 1:5000000 tritt zwar kein Stillstand mehr ein, doch ist eine Giftwirkung an der Verstärkung der Systolen noch deutlich erkennbar.

Daß schon so geringe Konzentrationen genügten, das Herz zum systolischen Stillstand zu bringen — im Gegensatz zu den Erfahrungen von Straub sowie Heffter und Sachs (l. c.) — liegt wohl daran, daß sich jene Autoren der Herzen ungarischer Wasserfrösche bedienten, während ich die Herzen der viel empfindlicheren Rana temporaria verwendete.

2. Warmblüterherz.

Die Untersuchung erfolgte nach der von Langendorff[1]) angegebenen Methodik.

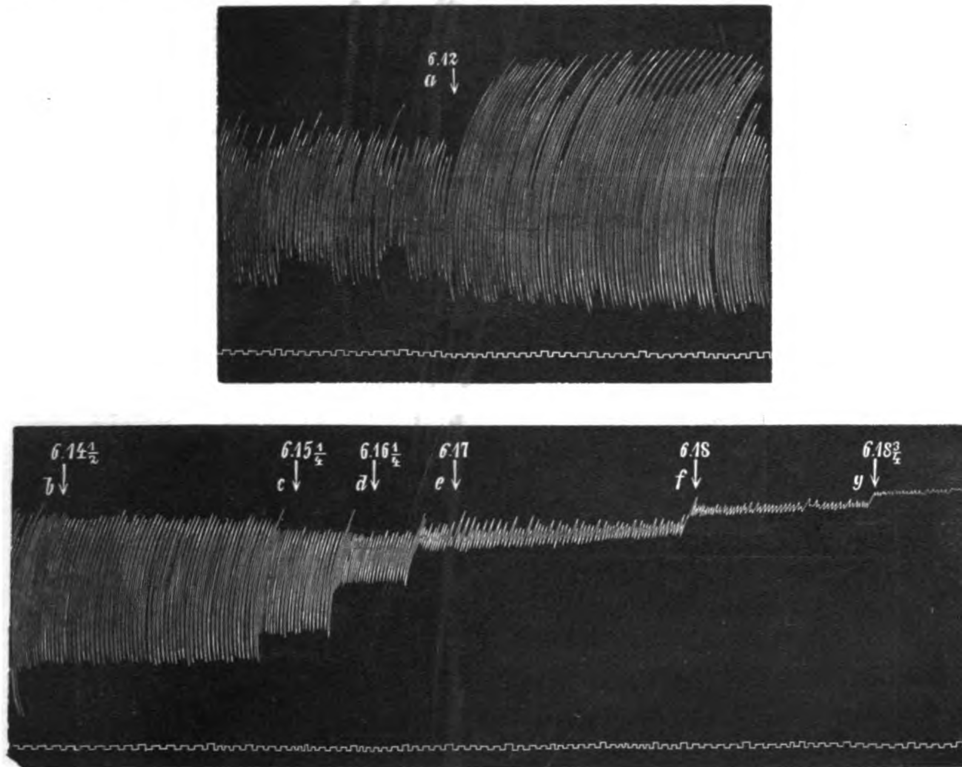
Verwendet wurden Katzenherzen.

Als Nährflüssigkeit diente ein Gemisch von einem Teil defibri-

1) O. Langendorff, »Untersuchungen am überlebenden Säugetierherzen«. Pflügers Archiv, Bd. 61, 1895, S. 291—332.

nierten Kalbsblutes und zwei Teile Ringerscher Lösung, das auf die nötige Temperatur gebracht wurde.

Dieser Nährflüssigkeit wurde in Versuch A 0,8 mg auf 1000 ccm, in Versuch B 0,5 mg Strophanthidin auf 1000 ccm (in Form entsprechender Mengen der Stammlösung s. o.) zugesetzt.




Kurve A. Katzenherz nach Langendorff.

a) 6,12 Uhr, Giftlösung zugelassen. Fast unmittelbar darnach Vergrößerung der Exkursionen auf etwa das Doppelte des Normalen; und zwar hat den Hauptanteil an dieser Vergrößerung der Ausschläge die Systole.

b) 6,14 $^1/_2$ Uhr, d. h. 2 $^1/_2$ Minuten später. Die Ausschläge haben wieder die Größe der normalen, vor der Giftzufuhr.

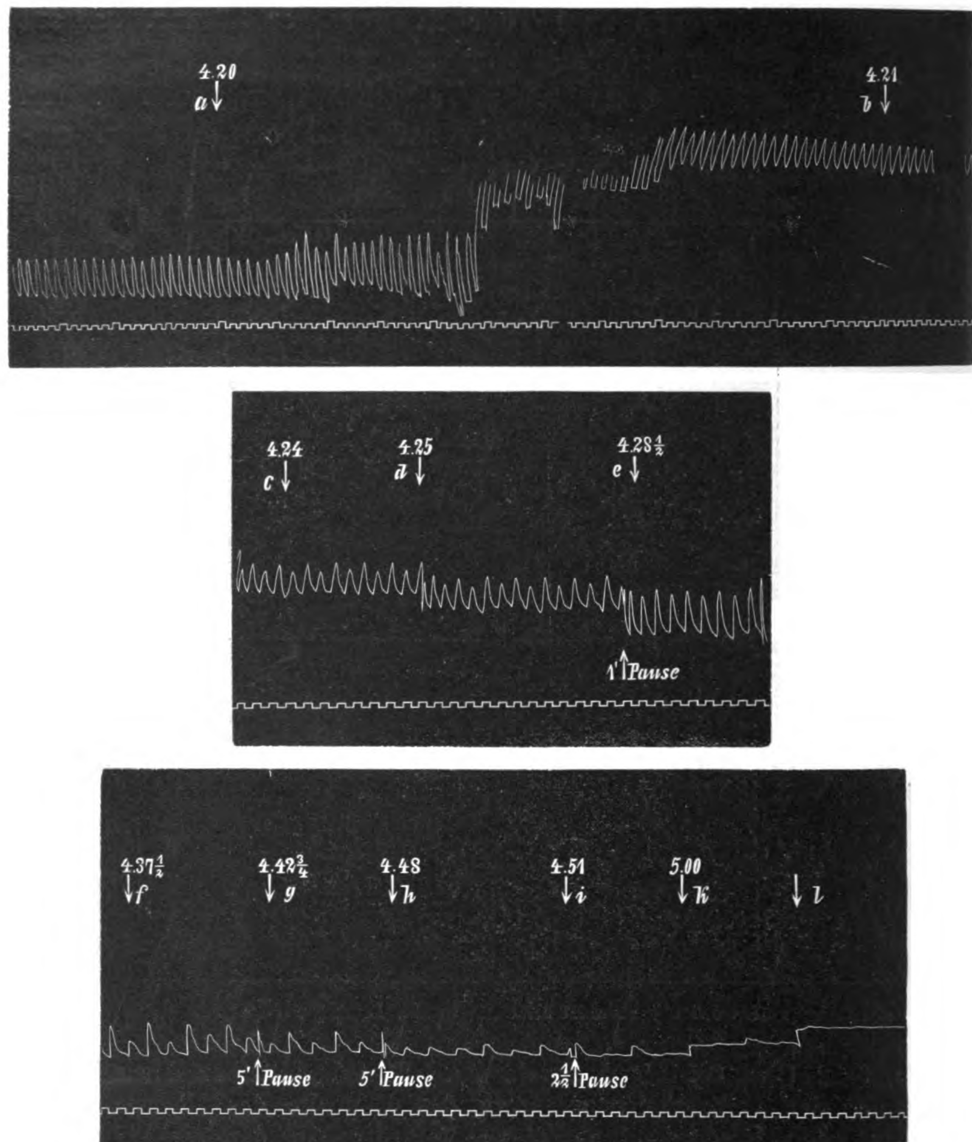
c) 6,15 $^1/_2$ Uhr, 3 $^1/_2$ Minuten nach Beginn der Vergiftung. Die Ausschläge sind gegen die Norm verkleinert, und zwar vorwiegend auf Kosten der Diastole.

d) 6,16 $^1/_4$ Uhr, 4 $^1/_4$ Minuten nach Beginn der Vergiftung: Starke Verkleinerung der Diastolen.

e) 6,17 Uhr, 5 Minuten nach Beginn der Vergiftung: Die Kurve steigt. Nur noch mangelhafte Diastolen, Systole noch mehr verstärkt.

f) 6,18 Uhr. Weiterer Anstieg, weitere Verschlechterung der Diasole.

g) 6,18 $^3/_4$ Uhr, d. h. 6 $^3/_4$ Minuten nach Beginn der Vergiftung: Systolischer Ventrikelstillstand. Nur noch Vorhofskontraktionen.




Kurve B. Katzenherz nach Langendorff.

a) 4,20 Uhr. Giftlösung zugelassen. Nach 8 Sekunden Herzaktion unregelmäßig. Nach 24 Sekunden steiler Anstieg der Kurve, Systole sehr verstärkt.

b) 4,21 Uhr. Systolen nicht mehr ganz so kräftig.

c) 4,24 Uhr. Kurve stark gefallen. Starke Verlangsamung der Herzaktion. Bigeminie.

d) 4,25 Uhr, Weiterer Abfall. Noch Bigeminie.

e) 4,28 $^1/_2$ Uhr, d. h. 8 $^1/_2$ Minuten nach Beginn der Vergiftung: Kurve fällt weiter. Diastolen werden größer. Bigeminie viel geringer.

f) 4,37 $^1/_2$ Uhr, also 17 $^1/_2$ Minuten nach Beginn der Vergiftung: Kurve fällt. Deutliche Bigeminie. Weitere Verlangsamung der Schlagfolge. Systolen kleiner.

g) 4,42 3/4 Uhr, 22 3/4 Minuten nach Anfang der Vergiftung: Systolen schwächer. Bigeminie.

h) u. i), Schlagfolge immer langsamer, Systolen immer schwächer.

k) 5,00 Uhr, 40 Minuten nach Vergiftungsbeginn, kaum noch Systolen.

l) Diastolischer Ventrikalstillstand.

Einzelheiten sind in den reproduzierten Kurven einzusehen. Hier sei nur noch ausdrücklich darauf hingewiesen, daß in Kurve *A* nach der größeren Dosis systolischer, in Kurve *B* aber, nach der kleineren Gabe, diastolischer Ventrikelstillstand eintrat. Erholung des Herzens trat weder in dem einen, noch im anderen Falle ein, trotz Auswaschens mit giftfreier Nährlösung.

Wegen des diastolischen Stillstandes sei auf die Arbeit von Werschinin[1]) hingewiesen, der mit der Williamsschen Methode am Froschherzen zeigt, daß statt des systolischen Ventrikelstillstandes diastolischer eintritt, wenn man nur mit der Dosis des betreffenden Herzmittels — verschiedene Strophanthine, Digitoxin — weit genug heruntergeht.

Ich komme nun zur Besprechung der

## Blutdruckversuche.

Solche wurden ausgeführt sowohl an Kaninchen, wie auch an Fleischfressern, Katze und Hund.

Es ergab sich, daß die letzteren bei weitem empfindlicher gegen Strophanthidin sind, als das Kaninchen, wie aus dem Folgenden hervorgeht.

### a) Wirkung auf den Blutdruck.

Der mittlere Blutdruck stieg bei Kaninchen nach Strophanthidingaben:

| | |
|---|---|
| von 0,7 mg pro Kilogramm | um 67 mm Hg |
| » 0,65 » » » | » 80 » » |
| » 0,4 » » » | » 70 » » |
| » 0,21 » » » | » 36 » » |

Der mittlere Blutdruck stieg bei der Katze nach

| | |
|---|---|
| 0,1 mg pro Kilogramm | um 47 mm Hg |

beim Hunde nach Strophanthidingaben:

| | | |
|---|---|---|
| von 0,5 mg pro Kilogramm | um 87 mm Hg | |
| » 0,1 » » » | » 55 » » | |
| » 0,1 » » » | » 54 » » | |
| » 0,1 » » » | » 49 » » | usw. |

In einem anderen Hundeversuch war die Blutdrucksteigerung nach 0,5 mg Strophanthidin pro Kilogramm so groß, daß das Quecksilber aus

1) N. Werschinin, »Zur Kenntnis der diastolischen Herzwirkung der Digitalingruppe«. Arch. f. experim. Path. u. Pharmakol. Bd. 60, 1909, S. 328—339.

dem Manometer herausgeschleudert wurde und das Tier durch das Manometer hindurch verblutete. Wie die obige kleine Tabelle zeigt, ist der Unterschied der Reaktion dem Strophanthidin gegenüber zwischen Pflanzenfresser und Fleischfresser besonders augenfällig bei Anwendung kleinerer Gaben (0,1 mg); der Hund weist nach Gaben von 0,1 mg pro Kilogramm schon eine weit größere Drucksteigerung auf, als das Kaninchen nach 0,2 mg.

Ausschaltung des Vagus durch Durchschneidung oder durch Atropin vermag die Blutdrucksteigerung nicht zu verhindern.

Das Maximum der Wirkung auf den Blutdruck liegt in den meisten Fällen in den ersten 2 Minuten nach der — stets intravenösen — Injektion. Dann erfolgt der allmähliche Abfall der Kurve.

### b) Verhalten des Pulses.

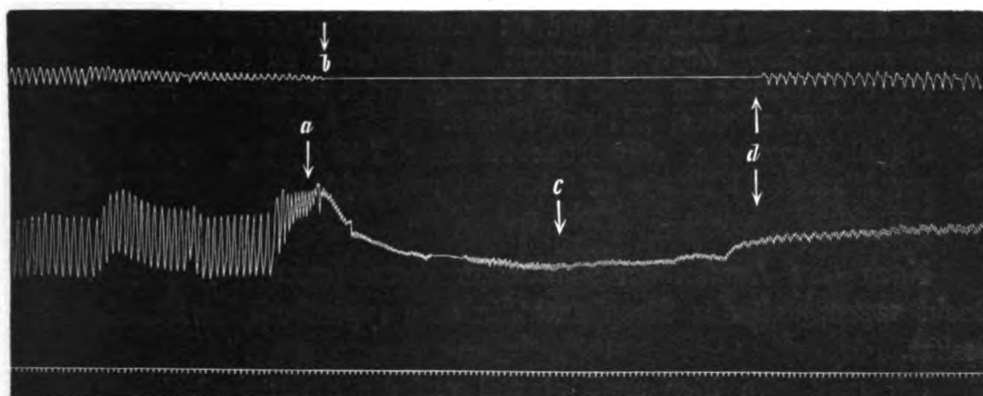
Das Strophanthidin bewirkte in den schon bei der Besprechung der Blutdruckveränderungen angegebenen Gaben Pulsverlangsamung. Diese entwickelt sich jedoch meist allmählicher, als die Steigerung des Blutdruckes, so daß die größte Verlangsamung sich in den meisten Versuchen erst zu einer Zeit findet, zu der der Blutdruck schon wieder fällt. Zur Zeit der größten Verlangsamung sehen wir in den meisten Fällen ausgesprochene Vaguspulse auftreten. Doch findet sich in einigen Versuchen die größte Verlangsamung bzw. die Vaguspulse zur Zeit der größten Drucksteigerung, während letztere in anderen Versuchen nur andeutungsweise, oder gar nicht vorhanden sind.

Ausschaltung des Vagus, wie sie in der reproduzierten Kurve durch Atropin bewerkstelligt wurde, hebt die Vaguspulse auf, die Frequenz steigt auf den alten Wert.

### c) Verhalten der Atmung.

Dem Ausfall der Vorversuche am Kaninchen entsprechend verhält sich die Atmung in den Blutdruckversuchen.

Wie bei jenen, steht auch bei diesen die Respiration in den Fällen tödlicher Vergiftung schon lange still, ehe es zum Herzstillstand kommt. Ja, der Atemstillstand tritt meist schon ein zu einer Zeit, zu der der Blutdruck noch über die Norm gesteigert ist, die Herztätigkeit also noch keineswegs den Tod des Tieres erwarten läßt. Es gelingt denn auch in einer ganzen Anzahl von Fällen, durch rechtzeitig eingeleitete künstliche Atmung das Tier zu retten. Eine Regel über das Verhalten der Frequenz der Respiration läßt sich einstweilen nicht aufstellen. Die Höhe der Dosis spielt dabei offenbar eine Rolle. Ich lasse die Abschnitte zweier Kurven hier folgen:




Kurve I. Blutdruckversuch.

Kaninchen, 3,18 kg schwer,

erhält 0,5 mg Strophanthidin pro Kilogramm = 1,6 mg, intravenös. Blutdruck normal: 113 mm Hg, Puls normal: 178 pro Minute. Sofort Anstieg des Blutdruckes (nach 2 Sekunden). Allmählich Verlangsamung des Pulses.

Der Kurvenausschnitt zeigt an seinem Beginn — 6 Minuten post injectionem —, starke Verlangsamung des Pulses — 50 pro Minute, gegen 178 normal —, typische Vaguspulse, Blutdruck im Mittel 90 mm Hg.

Die Atmung wird immer schwächer.

Kurz vor a) Anstieg des Blutdruckes bei schwacher Atmung: Beginnende Erstickung.

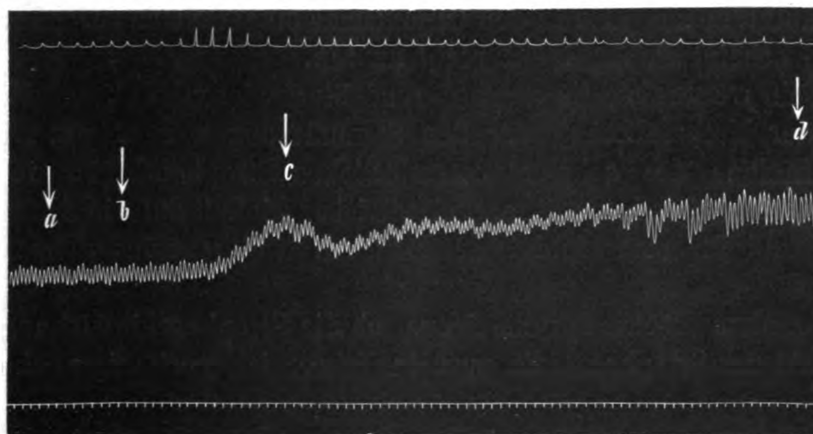
Bei a) Atropin. sulfuric. etwa 10 mg pro Kilogramm — 30,0 mg in toto — intravenös.

Bei b) Atemstillstand. Künstliche Atmung.

Blutdruck fällt etwas ab. Die Pulsfrequenz steigt und beträgt

bei c) 162 pro Minute, nähert sich also der Norm.

Bei d) Einsetzen der Spontanatmung. Erhöhung auch der Herztätigkeit.




Kurve II. Blutdruckversuch.

Hündin, 6,73 kg schwer.

Bei a) Normalblutdruck im Mittel 96 mm Hg, Puls 118 pro Minute.

Bei b) Strophanthidin, etwa 0,1 mg pro Kilogramm = 0,7 mg, intravenös.

In der Mitte zwischen b) und c): Größerwerden der Atmung; 8 Sekunden post inject. Zugleich beginnt der Blutdruck zu steigen.

Bei c) Blutdruck im Mittel 135 mm Hg, steigt allmählich auf 140 mg Hg. Pulsfrequenz bei c) 124 pro Minute.

Bei d) Vaguspulse. Blutdruck im Mittel 143 mg Hg. Pulsfrequenz 106 pro Minute. (1 Minute 20 Sekunden post inj.).

Darnach allmählich Rückkehr zur Norm.

Nach dem Ausfall der sämtlichen Versuche kann man also mit Recht sagen, daß das Strophanthidin eine typische Digitaliswirkung besitzt.

Ich muß nun hier noch einmal auf die Frage zurückkommen, die schon oben gestreift wurde. Findet nach Darreichung von Strophanthin im Organismus eine Abspaltung von Strophanthidin statt?

Es haben sich folgende Tatsachen ergeben:

1. Strophanthin wirkt — an Kaninchen — etwa 3,6 mal so stark giftig, wie Strophanthidin, bei intravenöser Applikation beider Gifte.

2. Der Tod erfolgt bei beiden Giften durch zentrale Atemlähmung.

3. Nach den kleinsten tödlichen Gaben dieser Gifte tritt beim Kaninchen nach Strophanthidin die schädliche Wirkung auf das Atemzentrum viel schneller, zuweilen fast momentan, ein, während beim Strophanthin bis zum Eintritt der schweren, tödlichen Dyspnoe immer mehrere Minuten vergehen.

4. Am isolierten Froschherzen bewirken **beide** Gifte in der gleichen Konzentration 1 : 1 500 000 eben noch systolischen Ventrikelstillstand.

Während Punkt 3 entschieden im Sinne einer Abspaltung von Strophanthidin aus dem in den Organismus eingeführten Strophanthin spricht, scheint Punkt 4 das nicht zu tun.

Doch wurde bereits oben darauf hingewiesen, daß möglicherweise der Methylalkohol, der den Stammlösungen zugesetzt wurde, die Aufnahme des schwer wasserlöslichen Strophanthidins in das Froschherz begünstigt, während ein gleicher Einfluß auf die Aufnahme des an und für sich viel leichter löslichen Strophanthins nicht merkbar wird.

Trotzdem möchte ich die Frage, ob die Strophanthinwirkung auf abgespaltenes Strophanthidin zurückzuführen ist, vorläufig noch offen lassen.

---

XVI.

Aus dem pharmakologischen Institut in Zürich.

# Über Morphinwirkung auf die Zirkulation.

Von

**Dr. E. Anderes,**

Sekundararzt an der Universitäts-Frauenklinik Zürich.

(Mit 10 Kurven.)

---

Obwohl das Morphin eines jener Arzneimittel ist, die wir fast tagtäglich gebrauchen, so sind doch eigentümlicherweise einige seiner Wirkungen auf periphere Organe noch absolut nicht genügend aufgeklärt. Es ist vor allem die Einwirkung des Morphins auf den Kreislauf und speziell auf das Herz zurzeit noch eine umstrittene Frage.

Auch auf klinischer Seite ist man über den Einfluß des Morphins auf die Zirkulation noch sehr geteilter Ansicht. Während die einen in ihm ein gefährliches Mittel erblicken, und namentlich bei allen Zuständen von Herzschwäche dringend vor dessen Anwendung warnen, betonen andere im Gegenteil die günstige Wirkung auf die Zirkulation. Auch ich habe schon öfters zu konstatieren Gelegenheit gehabt, wie unter einer kleinen Morphindosis der Puls bedeutend kräftiger, größer und langsamer wurde, so daß man entschieden den Eindruck eines günstigen Einflusses auf die Herztätigkeit hatte. Auch bei den einzelnen Fällen von Morphinvergiftungen in der Literatur wird von den einen ein schlechter Puls beschrieben, während von anderer Seite betont wird, daß die Zirkulation sehr wenig affiziert werde. Eine Tatsache ist es jedenfalls, daß der chronische Morphinismus nicht zu einer besonderen Herzschädigung führt, und daß, wenn eine solche z. B. in der Abstinenzzeit auftritt, sie am schnellsten durch eine Morphininjektion beseitigt wird. Auch in den Kreisen der Pharmakologen scheint, wie die Durchsicht der verschiedenen Lehrbücher ergibt, keine einheitliche Auffassung zu bestehen, und es

scheint deshalb völlig berechtigt und zu begrüßen, wenn in jüngster Zeit van Egmond[1]) sich mit dieser Frage eingehender beschäftigt hat. (An jener Stelle findet sich auch die Literatur zusammengestellt, so daß ich auf besondere Angabe hier verzichten kann.) Auf Grund seiner Experimente ist er zu folgenden Schlußsätzen gekommen.

»Schon sehr kleine Mengen Morphin (0,04 mg pro Kilogramm an) rufen bei Hunden eine deutliche Pulsverlangsamung hervor, welche mit steigender Dosis sehr hoch werden kann.

Eine anfänglich zu beobachtende, vorübergehende Pulsbeschleunigung ist eine Teilerscheinung der Nausea und keine direkte Morphinwirkung. Die Pulsverlangsamung beruht bei Hunden ausschließlich auf direkter Erregung des Vaguszentrums, welche von der Atmungswirkung des Morphins unabhängig ist. Eine Erregung der peripheren Vagusendigungen spielt dagegen keine Rolle.

Wenn die Pulsverlangsamung hochgradig wird, so kommt es zu starker Blutdrucksenkung; außerdem treten Pulsunregelmäßigkeiten auf, welche durch Vagotomie oder Atropin vollständig beseitigt werden können.

Bei Katzen tritt nach minimaler, sowie nach größeren Morphindosen manchmal Pulsverlangsamung, manchmal Pulsbeschleunigung ein. Die Beschleunigung beruht nicht auf Acceleranswirkung, die Frequenzänderungen beruhen auf einer Beeinflussung des Vaguszentrums. Am isolierten Herzen läßt sich eine Veränderung der Kontraktionen nachweisen.

Beim Kaninchen ließ sich keine sichere Herzwirkung des Morphins feststellen.«

In einer Anzahl experimenteller Untersuchungen habe ich mich mit derselben Frage beschäftigt und dabei mein Hauptaugenmerk auf die klinisch am meisten hervortretende Erscheinung, das Langsamer- und Größerwerden des Pulses, gerichtet, die Erklärung für diese Erscheinung und ihre Bedeutung für die Praxis gesucht. Es schien mir klinisch besonders von Bedeutung, zu prüfen, ob diese Änderungen des Pulses reine Vaguswirkung seien oder ob doch eventuell noch gewisse Nebenursachen eine Rolle spielen.

Als Versuchstiere dienten Kaninchen und Hunde. Bei allen Versuchen wurde künstliche Atmung in Anwendung gebracht, sei es, daß einfach vermittelst einer Glaskanüle künstlich Sauerstoff unter geringem Druck in die Trachea eingeführt wurde (Insufflation), sei es unter Benutzung des Respirationsapparates nach Meyer. Auf

1) van Egmond, Arch. f. experim. Path. u. Pharmakol. Bd. 65, S. 197.

diese Weise wollte ich prinzipiell jede sekundäre Wirkung, die abhängig wäre von einer primären auf das Respirationszentrum, ausschalten. Es ist der Ausschluß dieser Einwirkung sehr wichtig, weil je nach dem Zustand der zentralen oder peripheren Gefäßtätigkeit die gleiche Veränderung am Atmungszentrum bei dem einen Tier eine Steigerung des Blutdruckes mit Pulsverlangsamung, bei einem anderen eine solche mit Pulsbeschleunigung, und beim dritten eine Blutdrucksenkung veranlassen kann. Es ist daher ohne genügende, vom Versuchstier unabhängige, Zufuhr von Sauerstoff unmöglich, ein einheitliches Bild der Wirkung von Morphin auf die Zirkulation zu erhalten.

In die linke Carotis wurde eine Kanüle eingebunden, die durch ein Gabelrohr einerseits mit einem Quecksilbermanometer, andererseits mit einem Hürthleschen Torsionsmanometer in Verbindung stand. Bei einer Anzahl von Versuchen wurden in beide Pleurahöhlen Knollsche Kanülen eingeführt, um so Änderungen des intrathorakalen Druckes im Verlauf der Versuche zu beobachten. Diese letztere Anordnung konnte eine Aussicht auf irgendwelchen Aufschluß nur dort erwarten lassen, wo die Respiration nicht rhythmisch mit dem Respirationsapparate erfolgte, sondern durch Sauerstoffinsufflation, weil hier dem Tier die Möglichkeit der Druckänderungen in den Pleurahöhlen belassen worden war. Ferner wurden jeweilen beide Nervi vagi frei präpariert, aber stets sorgfältig, während der ganzen Versuchsdauer, mit der Halsmuskulatur bedeckt gehalten. Betreffs der Morphininjektionen wäre zu bemerken, daß dieselben bei den Kaninchen in eine Ohrvene, bei den Hunden in die linke Vena jugularis gemacht wurden.

Als Grundlage für die spätere Diskussion über die Art der Morphinwirkung auf die Zirkulation lasse ich zunächst einige Protokolle, die als Durchschnittsbeispiele zu betrachten sind, folgen:

### Versuche an Kaninchen.

22. VII. 12. Kaninchen 2200 g, Sauerstoffinsufflation. Beide Nervi vagi frei präparariert. Blutdruck- und Pulskurve aus der linken Carotis.

| Zeit | Puls, $^1/_2$ Min. | Blutdruck | Bemerkungen |
|---|---|---|---|
| 5,15 Uhr | 125 | 104 | |
| 5,20 | | | Verabreichung von Curare |
| 5,25 | 43 | 98 | |
| 5,35 | 94 | 94 | Spontanatmung erloschen |
| 5,40 | | | 0,01 g Morphin |
| 5,41 | 78 | 94 | |

| Zeit | Puls, 1/2 Min. | Blutdruck | Bemerkungen |
|---|---|---|---|
| 5,50 Uhr | | | 0,01 g Morphin |
| 5,51 | 67 | 90 | |
| 6,00 | | | 0,01 g Morphin |
| 6,03 | 57 | 98 | Cornealreflex erloschen |
| 6,06 | | | 0,01 g Morphin |
| 6,10 | 54 | 102 | |
| 6,14 | 51 | 102 | |
| 6,17 | | | 0,01 g Morphin |
| 6,19 | 53 | 100 | |
| 6,23 | 49 | 98 | |
| 6,26 | | | 0,01 g Morphin |
| 6,28 | 44 | 98 | |
| 6,30 | | | rechter Vagus durchschnitten |
| 6,31 | 67 | 102 | |
| 6,33 | | | 0,01 g Morphin |
| 6,34 | 63 | 98 | |
| 6,40 | | | linker Vagus durchschnitten |
| 6,43 | 96 | 104 | |

Dauer des Versuches 1 1/2 Stdn. Im ganzen sind 0,07 g Morphin verabreicht worden, d. h. pro Kilogramm Körpergewicht etwa 0,03 g.

Der Versuch zeigt sehr schön, wie auf Verabreichung von Morphin die Pulsfrequenz sukzessive sinkt, ohne daß dabei der Blutdruck wesentliche Änderungen erfährt. Nach doppelseitiger Vagotomie verschwindet die Pulsverlangsamung.

23. XII. 12. Kaninchen 2300 g, Sauerstoffinsufflation. Blutdruck- und Pulskurve aus der linken Carotis. Beide Nervi vagi frei präpariert. Knollsche Kanülen in beiden Pleurahöhlen.

| Zeit | Puls, 1/2 Min. | Blutdruck | Intrathorakaler Druck | Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|
| 3,00 Uhr | 142 | 106 | (+ 1,5):(— 5,0) | s. Kurve 1 |
| 3,12 | | | | 0,005 g Morphin |
| 3,13 | 136 | 84 | | |
| 3,14 | 132 | 84 | | |
| 3,15 | 129 | 82 | | |
| 3,23 | 135 | 80 | (+ 2,2):(— 3,5) | |
| 3,24 | | | | 0,005 g Morphin |
| 3,25 | 120 | 74 | | |
| 3,26 | 129 | 74 | | |
| 3,27 | 129 | 78 | | |
| 3,32 | 130 | 82 | (+ 2,5):(— 3,5) | |
| 3,33 | | | | 0,01 g Morphin |
| 3,34 | 127 | 82 | | |
| 3,35 | 129 | 86 | | |
| 3,36 | 127 | 88 | | |
| 3,38 | 127 | 88 | | |
| 3,39 | | | | 0,02 g Morphin |

| Zeit | Puls, 1/2 Min. | Blutdruck | Intrathorakaler Druck | Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|
| 3,40 Uhr | 114 | 92 | (+ 3,0):(— 3,0) | |
| 3,41 | 114 | 94 | | |
| 3,42 | 114 | 94 | | |
| 3,44 | 112 | 96 | | s. Kurve 2 |
| 3,45 | | | | Verabreichung von Curare |
| 3,48 | 36 | 104 | (+ 0,2):(+ 0,6) | s. Kurve 3 |
| 3,55 | 66 | 80 | + 0,4 | Spontanatmung erloschen |

Dieser Versuch zeigt, wie unter Morphin allein bei Sauerstoffinsufflation erstens die Pulsfrequenz sukzessive herabgesetzt, zweitens der negative Druck in den Pleurahöhlen konstant geringer wird. Verabreicht man nun noch Curare, so wird die Pulsverlangsamung exzessiv, und der intrathorakale Druck wird positiv, hierbei ist eine wesentliche Änderung des Carotisdruckes nicht zu konstatieren. Zur Illustration dieser Verhältnisse verweise ich auf die Kurven 1, 2, 3 siehe nächste Seite.)

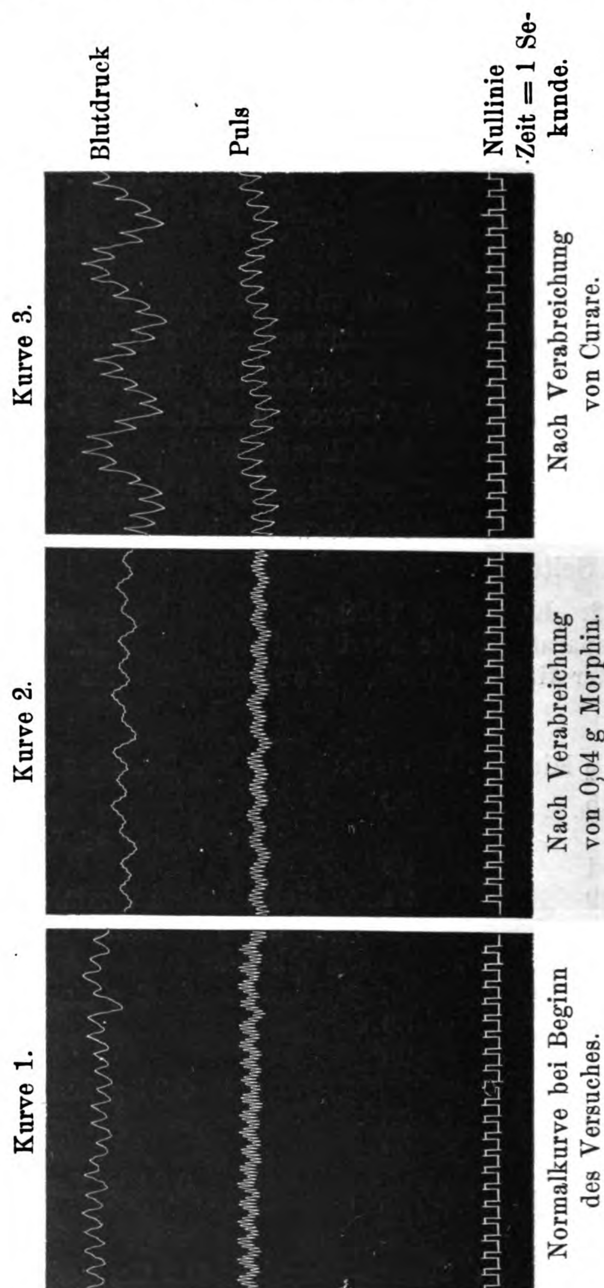
17. XII. 12. Kaninchen 2450 g. Künstliche Respiration mit dem Meyerschen Apparat. Beide Nervi vagi frei präpariert. Blutdruck- und Pulskurve aus der linken Carotis. Knollsche Kanülen in beiden Pleurahöhlen.

| Zeit | Puls, 1/2 Min. | Blutdruck | Bemerkungen |
|---|---|---|---|
| 5,00 Uhr | 135 | 96 | |
| 5,07 | | | Verabreichung von Curare |
| 5,10 | 134 | 82 | |
| 5,17 | 99 | 94 | Keine weitere Verstärkung der Curarewirkung mehr, die Kurve bleibt konstant |
| 5,18 | | | 0,02 g Morphin |
| 5,19 | 98 | 86 | |
| 5,21 | 91 | 90 | |
| 5,22 | | | 0,04 g Morphin |
| 5,23 | 70 | 96 | |
| 5,25 | 63 | 94 | |
| 5,30 | | | 0,04 g Morphin |
| 5,31 | 66 | 82 | |

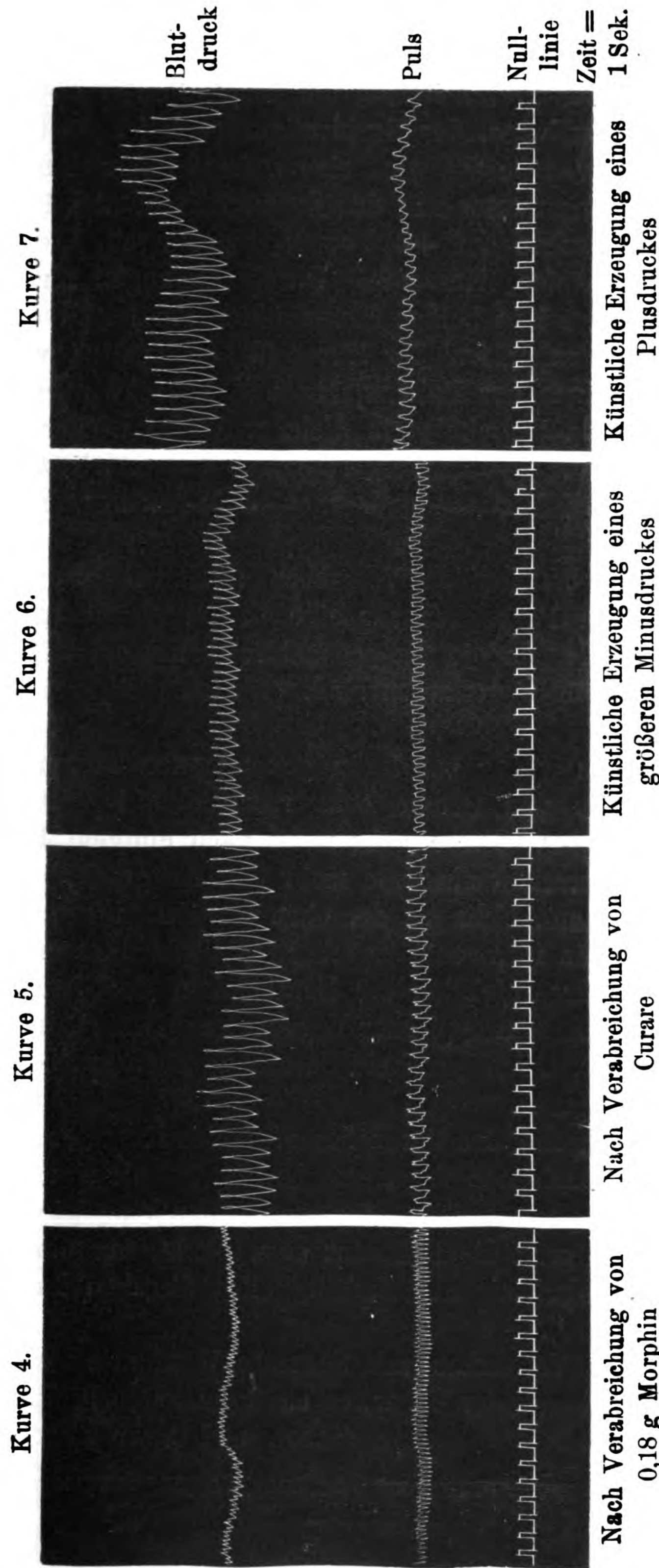
Es ergibt sich aus diesem Versuche, daß Curare auch bei künstlicher Respiration eine bedeutende Pulsverlangsamung hervorruft, die stationär bleibt. Nachfolgende Morphininjektionen drücken die Pulsfrequenz sukzessive noch mehr herab.

Da die Experimente mit Sauerstoffinsufflation ergeben haben, daß mit der Pulsverlangsamung, sowohl nach Morphin- als nach

Curareinjektion, auch regelmäßig eine Erhöhung des intrapleuralen Druckes einhergeht, so habe ich die Frage zu prüfen versucht, wie




sich die Verhältnisse gestalten, wenn man künstlich diese pathologischen Druckänderungen in der Pleura wieder aufhebt. Als Beleg für die dabei eintretenden Veränderungen verweise ich auf die Kurven 4, 5, 6, 7 (siehe nächste Seite.)




**Kurve 4.** Nach Verabreichung von 0,18 g Morphin

**Kurve 5.** Nach Verabreichung von Curare

**Kurve 6.** Künstliche Erzeugung eines größeren Minusdruckes

**Kurve 7.** Künstliche Erzeugung eines Plusdruckes

Kaninchen 2400 g. Sauerstoffinsufflation. Durch Morphin allein (0,18 g) ist die Pulsfrequenz auf 80% der Norm gesunken (Kurve 4). Der Druck in der Pleura ist bei der Inspiration von — 4,5 cm $H_2O$ auf — 2,0 cm gestiegen, der Exspirationsdruck ist positiv geworden. Auf die Zufuhr von Curare wird eine weitere Pulsverlangsamung auf 36% des Ausgangswertes erreicht; der negative Druck in den Pleurahöhlen ist inzwischen auf + 0,5 cm $H_2O$ gestiegen, die Kurve zeigt deutliche Vaguspulse (Kurve 5). Durch Ansaugen an den Knollschen Kanülen wird in beiden Pleurahöhlen ein negativer Druck von — 1 cm $H_2O$ erzeugt; auf der Kurve (6) beobachten wir als Folge hiervon ein Steigen der Pulsfrequenz und Verschwinden der Vaguspulse. Wird nun umgekehrt in gleicher Weise wieder ein positiver Druck von 0,5 cm $H_2O$ hervorgerufen, so sehen wir wiederum eine Abnahme der Pulsfrequenz und erneutes Auftreten von Vaguspulsen (Kurve 7).

Aus den vorstehenden Versuchen an Kaninchen, von denen jeweils nur ein Paradigma für eine bestimmte Versuchsanordnung aufgeführt wurde, da die übrigen zahlreichen Kontrollversuche vollständig gleichmäßig verlaufen sind, ergeben sich zunächst folgende Tatsachen:

1. Bei dem völlig zur Ruhe gekommenen Tier ruft die intravenöse Injektion von Curare sehr rasch eine bedeutende Pulsverlangsamung hervor. Diese geht meist nach einigen Minuten wieder etwas zurück, erreicht aber nie mehr den Ausgangspunkt.

2. Wird nach Abklingen der oben erwähnten Curarewirkung auf den Puls Morphin intravenös gegeben, so beobachtet man fast regelmäßig nach jeder Injektion ein Herabsinken der Pulsfrequenz und mitunter ein Auftreten typischer Vaguspulse. Diese Erscheinung wird auch beobachtet, wenn gar kein Curare gegeben worden ist (Gegensatz zu van Egmond).

3. Die während des Versuches mit allen Kautelen durchgeführte Prüfung der elektrischen Vaguserregbarkeit hat nie eine Verminderung der Erregbarkeit ergeben, in einzelnen Fällen eine leichte Steigerung derselben; doch war die Differenz so minimal, nur einige Millimeter Rollenabstand, daß sie auf Zufälligkeiten beruhen kann (Gegensatz zu Gscheidlen)[1].

4. Bei den Versuchen mit Sauerstoffinsufflation ergab die Prüfung des intrathorakalen Druckes ein konstantes Sinken des Minusdruckes während der Versuchsdauer, und zwar sowohl unter dem

1) Gscheidlen, Über die physiologische Wirkung des essigsauren Morphins. Untersuchung aus dem phys. Laborat. in Würzburg 1869.

Einfluß von Curare, wie von Morphin allein, am deutlichsten jedoch beim Zusammenwirken beider Gifte. Dem Sinken parallel geht die Pulsverlangsamung. Wurde künstlich, durch Ansaugen an den Knollschen Kanülen, der Minusdruck in den Pleurahöhlen wieder hergestellt, so erfolgte dadurch auch gleichzeitig eine Erhöhung der Pulsfrequenz.

5. Wurde die Atmung mit dem Respirationsapparat aufrecht erhalten, so ergaben sich ähnliche Veränderungen, wie bei der Sauerstoffinsufflation. Namentlich trat auch hier der Synergismus von Morphin und Curare stark hervor.

Ich lasse nun zum Vergleich die Protokolle über die Resultate bei Hunden unter Beobachtung der gleichen Versuchsanordnung folgen. Auch hier führe ich jeweils nur ein Beispiel einer Kategorie an, da die übrigen ebenfalls ganz gleichartig verlaufen sind.

## Versuche an Hunden.

9. I. 13. Hund 13,150 kg. Sauerstoffinsufflation. Blutdruck- und Pulskurve aus der linken Carotis. Beide Nervi vagi frei präpariert. Das Tier ist mit 6 ccm Paraldehyd narkotisiert.

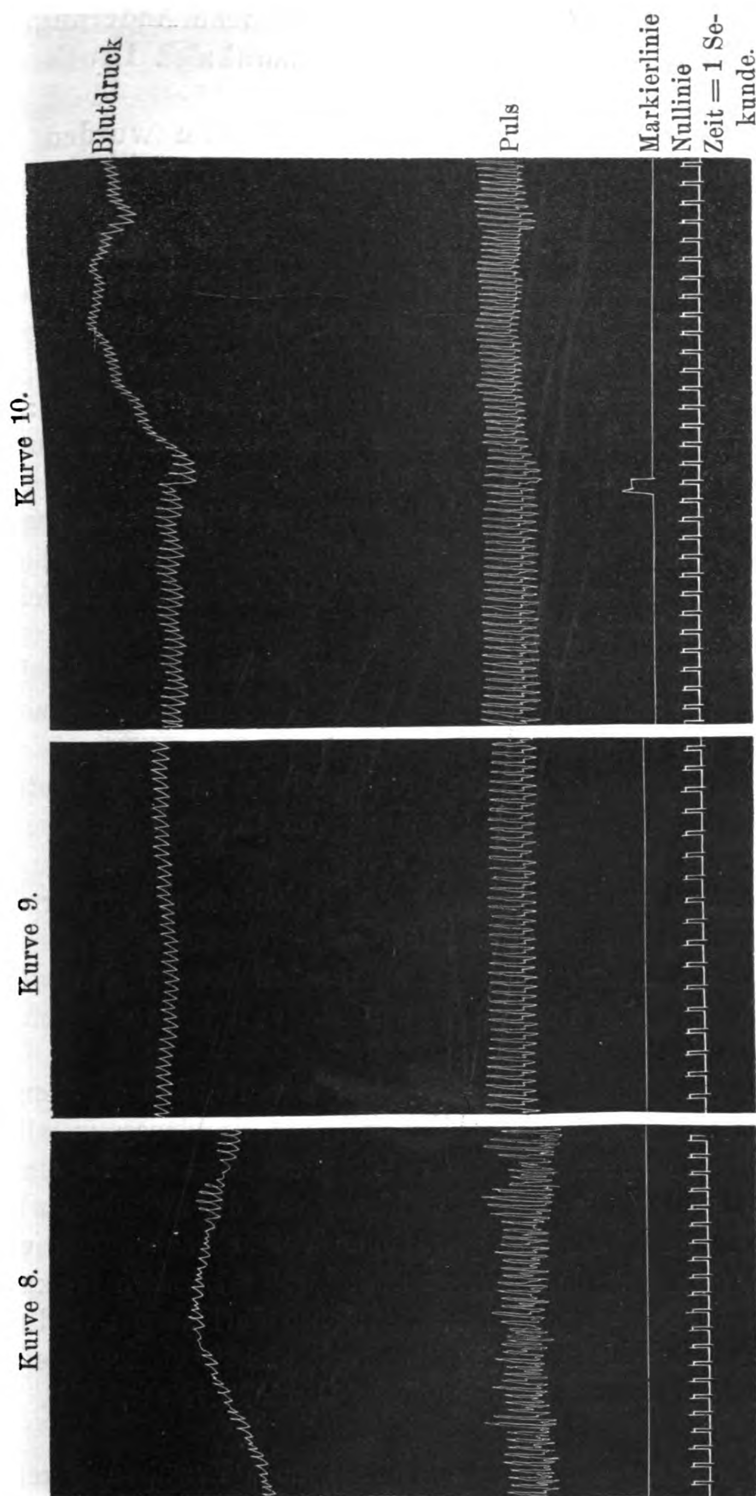
| Zeit | Puls, 1/2 Min. | Blutdruck | Bemerkungen |
|---|---|---|---|
| 4,50 Uhr | 74 | 126 | s. Kurve 8 |
| 5,00 | | | 0,005 g Morphin |
| 5,01 | 64 | 136 | |
| 5,02 | 66 | 134 | |
| 5,04 | 68 | 134 | |
| 5,07 | | | 0,005 g Morphin |
| 5,08 | 65 | 134 | |
| 5,09 | 68 | 138 | s. Kurve 9 |
| 5,11 | 64 | 130 | |
| 5,13 | | | 0,005 g Morphin |
| 5,14 | 66 | 136 | |
| 5,15 | 64 | 142 | |
| 5,17 | 69 | 142 | |
| 5,23 | 69 | 132 | |
| 5,27 | | | 0,01 g Morphin |
| 5,28 | 67 | 130 | |
| 5,31 | 66 | 130 | |
| 5,38 | | | 0,02 g Morphin |
| 5,39 | 65 | 124 | |
| 5,44 | | | 0,02 g Morphin |
| 5,45 | 58 | 124 | |
| 5,50 | 50 | 120 | |
| 6,00 | | | linker Vagus durchschnitten |
| 6,01 | 65 | 136 | |
| 6,05 | | | rechter Vagus durchschnitten |
| 6,06 | 91 | 148 | s. Kurve 10 |

Dauer des Versuches $1^1/_2$ Stunden. Es wurden total 0,065 g Morphin = 0,005 g pro Kilogramm Körpergewicht verabreicht.

Die Kurven 8, 9, 10 zeigen die Pulsveränderungen dieses Versuches. Dabei fällt auf, wie die Pulsirregularität (Kurve 8), die normal bestand, auf die ersten Morphininjektionen verschwand und der Blutdruck anstieg, während die Pulsfrequenz sank (Kurve 9, siehe nächste Seite.)

30. XII. 12. Hund 9300 g. Sauerstoffinsufflation. Blutdruck- und Pulskurve aus der linken Carotis. Beide Nervi vagi frei präpariert. Knollsche Kanülen in beiden Pleurahöhlen. Das Tier ist mit 4 ccm Paraldehyd narkotisiert.

| Zeit | Puls, $^1/_2$ Min. | Blutdruck | Intrathorakaler Druck | Bemerkgn. |
|---|---|---|---|---|
| 3,40 Uhr | 68 | 146 | (— 2,5):(— 3,0) | |
| 3,45 | | | | 0,01 g Morphin |
| 3,46 | 58 | 144 | | |
| 3,52 | 51 | 142 | (— 3,0):(— 3,5) | |
| 3,54 | | | | 0,01 g Morphin |
| 3,55 | 50 | 142 | | |
| 3,59 | 46 | 140 | | |
| 4,03 | | | | 0,02 g Morphin |
| 4,04 | 52 | 134 | (— 3,5):(— 4,0) | |
| 4,08 | 43 | 136 | | |
| 4,13 | 41 | 134 | | |
| 4,15 | | | | 0,02 g Morphin |
| 4,16 | 39 | 134 | | |
| 4,19 | 40 | 130 | | |
| 4,26 | | | | 0,02 g Morphin |
| 4,29 | 40 | 128 | | |
| 4,31 | | | | 0,04 g Morphin |
| 4,32 | 38 | 126 | (— 3,0):(— 4,0) | |
| 4,35 | 39 | 126 | | |
| 4,38 | | | | 0,04 g Morphin |
| 4,41 | 45 | 126 | | |
| 4,45 | 42 | 128 | | |
| 4,46 | | | | 0,04 g Morphin |
| 4,51 | 41 | 126 | | |
| 4,57 | | | | 0,1 g Morphin |
| 4,58 | 40 | 128 | (— 3,0):(— 3,5) | |
| 5,00 | | | | 0,1 g Morphin |
| 5,02 | 37 | 132 | | |
| 5,20 | 38 | 138 | | |
| 5,24 | 40 | 140 | (— 2,7):(— 3,2) | |
| 5,30 | | | | 0,1 g Morphin |
| 5,31 | 37 | 142 | | |
| 5,35 | 37 | 146 | | |
| 5,40 | 36 | 146 | | |




Kurve 8. Normalkurve bei Beginn des Versuches

Kurve 9. Nach Verabreichung von 0,01 g Morphin

Kurve 10. Nach Verabreichung von $0{,}0^{65}$ g Morphin. Der linke Vagus ist bereits durchtrennt, ohne daß eine wesentliche Änderung eingetreten wäre. Bei der Marke ist der rechte Vagus durchschnitten worden.

Auch bei weiterer Zufuhr von Morphin, wobei die Einzeldosis bis 0,25 g erhöht wird, ist keine weitere wesentliche Änderung der Pulsfrequenz, des Blutdruckes oder des intrathorakalen Druckes zu beobachten.

Dauer des Versuches $3^1/_2$ Stunden. An Morphin wurden dem Tiere im ganzen 1,05 g = 0,1 g pro Kilogramm Körpergewicht verabreicht.

Aus diesem Versuch ergibt sich, im Gegensatz zu den Versuchen am Kaninchen, daß der intrathorakale Druck durch Morphin nicht wesentlich verändert wird, daß aber trotzdem eine recht bedeutende Pulsverlangsamung zustande kommt.

Aus den Versuchen an Hunden ergibt sich daher folgendes:

1. Beim Hunde ruft die intravenöse Verabreichung von Curare keine wesentliche Pulsverlangsamung hervor.

2. Die intravenöse Morphininjektion erzeugt beim Hunde regelmäßig (wie dies auch van Egmond gefunden hat) eine erhebliche Herabsetzung der Pulsfrequenz, wobei der Carotisdruck sich gleich bleibt oder eher um weniges ansteigt.

3. Die Durchschneidung nur eines Vagus bleibt fast ohne jeden Einfluß, während nach doppelseitiger Vagotomie die Pulsfrequenz rasch wieder in die Höhe geht.

4. Im Gegensatz zum Kaninchen erzeugt beim Hunde die intravenöse Injektion weder von Morphin noch von Curare eine wesentliche Änderung des intrathorakalen Druckes.

5. Eine wesentliche Beeinflussung der elektrischen Vaguserregbarkeit konnte nicht konstatiert werden.

Die Ergebnisse meiner Versuche an Hunden decken sich somit im allgemeinen mit den Resultaten wie sie van Egmond gefunden hat.

Aus dem Vergleich der bei Kaninchen und Hunden erhaltenen Versuchsresultate ergibt sich, daß das Morphin durchweg in allen Versuchen bei beiden Tierarten die Pulsfrequenz herabsetzt. Diese Wirkung darf als eine reine Morphinwirkung auf die Zirkulation betrachtet werden, denn nach der getroffenen Versuchsanordnung war jede Sauerstoffverarmung des Blutes und dadurch sekundäre Wirkung auf die Schlagfrequenz ausgeschlossen. Ebenso darf auch unbedingt gefolgert werden, daß Morphin den Blutdruck nicht beeinflußt, selbst da, wo die Pulsverlangsamung sehr hohe Grade erreicht, z. B. bis auf $^1/_2$ der Norm.

Einer Erscheinung soll dabei allerdings noch Erwähnung getan werden. Man beobachtet bisweilen, daß auf die erste intravenöse

Morphininjektion, die man dem Tiere verabreicht, eine sehr intensive Senkung des Blutdruckes eintritt, die nur allmählich wieder verschwindet. Die Höhe der verabreichten Dosis spielt hierbei keine wesentliche Rolle. In unserem speziellen Falle genügten 0,005 g Morphin bei einem 13 kg schweren Hunde, d. h. etwa 0,0004 g pro Kilogramm Körpergewicht. Die Erscheinung war nicht konstant; sie trat nur bei Untersuchungen mit Hunden auf, zeigte sich nur bei der allerersten Injektion, während alle späteren Injektionen, selbst bei Dosen bis zu 0,25 g, auch von Hunden in der Regel ohne jede Beeinflussung des Blutdruckes ertragen wurden. Ob diese Erniedrigung des Blutdruckes, wie dies Witkowski[1]) annimmt, auf eine zentral bedingte Gefäßerweiterung zurückzuführen ist, muß ich dahingestellt sein lassen. Man beobachtet dieselbe Erscheinung bei verschiedenen anderen Substanzen ebenfalls, z. B. auch bei Koffein. Es wäre doch denkbar, daß eine Reflexerscheinung von seiten des Endokards vorläge, die zu einer vorübergehenden Störung der Herzfunktion führt, um so mehr, als diese Senkung nur bei der ersten Injektion auftritt. Diese Beobachtungen legen uns die Warnung vor der intravenösen Morphininjektion beim Menschen nahe.

Es fragt sich nun, wie die beobachteten Pulsveränderungen in bezug auf ihre Rückwirkung auf die Gesamtzirkulation gedeutet werden müssen.

Aus meinen Versuchen scheint mir mit aller Deutlichkeit hervorzugehen, wie dies auch van Egmond und nach ihm Einthoven und Wieringa[2]), deren Arbeit erst publiziert wurde, als diese Versuche bereits abgeschlossen waren, gefunden haben, daß diese Pulsverlangsamung auf einer primären Beeinflussung des Vaguszentrums durch Morphin beruht. Eine Wirkung auf die Vagusendigungen halte ich im Gegensatz zu Gscheidlen für ausgeschlossen. Denn erstens gelingt es immer durch doppelseitige Vagotomie die Pulsverlangsamung so gut wie vollständig zu beseitigen, zweitens nimmt das Elektrokardiogramm, das auf Verabreichung von Morphin typische Veränderungen zeigte, nach doppelseitiger Vagotomie wiederum seine ursprüngliche Form an (Einthoven und Wieringa); ferner erleidet die periphere elektrische Erregbarkeit des Vagus absolut keine Veränderung. Es wäre ferner gegen die Wirkung des Morphins auf die

---

1) Witkowski, Über Morphiumwirkung. Arch. f. experim. Path. u. Pharmakol. Bd. 7, S. 249.

2) Einthoven und Wieringa, Ungleichartige Vaguswirkungen auf das Herz, elektrokardiographisch untersucht. Pflügers Archiv Bd. 149, S. 48.

Vagusendigungen noch anzuführen, daß nach doppelseitiger Vagotomie auf Verabreichung von Morphin keine weitere Erhöhung der Pulsfrequenz mehr eintritt.

Bei ganz kleinen Morphindosen ist im Beginn der Versuche, wie dies auch Gscheidlen angibt, bisweilen eine leichte Erhöhung der elektrischen Erregbarkeit des Vagus zu beobachten; dagegen ist es mir nie gelungen, selbst durch überaus große Morphindosen dieselbe wesentlich herabzusetzen oder gar aufzuheben.

Die Versuche haben somit im großen und ganzen die klinische Erfahrung derer bestätigt, welche auf Morphin keine Verschlechterung der Zirkulation, wohl aber ein Langsamer- und Größerwerden des Pulses beobachtet haben wollen.

Es muß dabei besonders hervorgehoben werden, daß der Blutdruck trotz der oft recht bedeutenden Abnahme der Schlagfrequenz keine Senkung aufwies, was somit eher auf eine Verbesserung der Herzarbeit hinweisen würde. Zu berücksichtigen ist dabei allerdings, daß diese Resultate sich auf gesunde, oder wenigstens nicht wesentlich geschädigte Herzen beziehen. Wie sich die Einwirkung des Morphins auf ein chronisch schwaches Herz gestaltet, läßt sich aus diesen Ergebnissen nicht folgern. Nach meinen klinischen Erfahrungen scheint mir aber das Morphin auch bei Schwächezuständen des Herzens (ausgenommen die akute infektiöse Myokarditis) ganz entsprechend den hier erhaltenen Resultaten durchaus nicht ungünstig zu wirken.

Es bleibt uns nur noch zu erörtern übrig, auf welche Weise die regelmäßig beobachtete Pulsverlangsamung bzw. die sie bedingende Vaguserregung zustande kommt. Ist es wirklich nur eine zentrale Wirkung des Morphins auf das Vaguszentrum, oder besteht die Möglichkeit der Erregung desselben durch Veränderungen, welche das Morphin an der Peripherie hervorruft?

Nach den Untersuchungen, die Walther[1]) im hiesigen Institut ausgeführt hat, lag es nahe, die Frage zu prüfen, ob die Erhöhung des Vagustonus nicht auf eine Veränderung des intrapleuralen Druckes zurückzuführen sei. Ich habe daher in der Mehrzahl meiner Versuche in jede Pleurahöhle eine Knollsche Kanüle eingeführt, die gemeinsam durch ein Gabelrohr mit einem Wassermanometer in Verbindung standen, so daß es mir möglich war, jederzeit den intrapleuralen Druck direkt abzulesen.

---

1) Walther, Zur Kenntnis der Puls- und Blutdruckveränderungen beim Pneumothorax. Deutsche Zeitschr. f. Chirurgie, Bd. 119, S. 253.

Aus den Versuchen an Kaninchen hat sich dabei folgendes ergeben: Schon 2—3 Minuten nach der noch zur Vorbereitung des Versuches gehörenden Verabreichung von Curare beobachtet man das Auftreten von ausgesprochenen Vaguspulsen. Dieselben sind unmittelbar im Beginn der Wirkung am stärksten, nehmen dann in den nächsten etwa 5 Minuten an Intensität etwas ab, bleiben aber nachher konstant bestehen, solange das Curare wirkt, d. h. bis die Atmung wiederum einsetzt. Wenn wir am Manometer den intrapleuralen Druck ablesen, so konstatieren wir, daß derselbe gewöhnlich bedeutend gestiegen ist. Verabreichen wir dem Versuchstier nun Morphin, so ist zu beobachten, wie im Verlaufe der einzelnen Injektionen der negative intrapleurale Druck beständig noch um weniges abnimmt, d. h. sich dem Nullpunkt nähert. Zu gleicher Zeit aber vermindert sich fortwährend, wie wir das ja schon früher betont haben, und wie dies auch aus den Versuchsprotokollen zu ersehen ist, die Pulsfrequenz. Walther hat bei seinen Versuchen gefunden, daß zwischen dem intrapleuralen Druck und dem Vagustonus ein Verhältnis derart besteht, daß dem Minusdruck ein hoher, dem Plusdruck ein geringer Grad von Vagustonus entspricht, daß aber nur da, wo die Spannung gleich Null ist, der Vagustonus ungehindert zum Ausdruck kommen kann. Das heißt auf unsere Verhältnisse übertragen, daß der Vagustonus um so größer werden muß, je mehr sich der intrapleurale Druck dem Werte Null nähert. Wenn nun in der Tat durch die Verabreichung auch von Morphin allein, wie das aus unseren Versuchen sich ergeben hat, der intrapleurale Druck sinkt, so ist wohl die Annahme gestattet, daß die durch Morphin erhaltene Pulsverlangsamung beim Kaninchen nicht allein auf eine zentrale Reizung des Vaguszentrums zurückzuführen ist, sondern zum Teil dadurch zustande kommt, daß durch Sinken des intrapleuralen Druckes der Vagustonus erhöht wird. Es käme somit hier ein rein mechanisches Moment in Betracht. Daß diese Theorie etwelche Berechtigung hat, konnte ich in einigen Versuchen experimentell direkt nachweisen, indem es mir gelang, durch Änderung des intrapleuralen Druckes die Intensität der erhaltenen Vaguspulse stark zu beeinflussen; vgl. Kurve 6 und 7.

Es ist wohl auch die starke Pulsverlangsamung, die bei den Versuchen an Kaninchen bei $O_2$-Insufflation durch Curare hervorgerufen wird, zum größten Teil auf diese Veränderung des intrapleuralen Druckes zurückzuführen. Daraus ließe sich auch der Synergismus dieser beiden Gifte auf den Vagus leicht erklären, und dieses Zusammenwirken ist vielleicht schuld daran, daß bei meinen Versuchen

auch am Kaninchen im Gegensatz zu den Resultaten van Egmonds stets eine ausgesprochene Pulsverlangsamung durch Morphin hervorgerufen wurde.

Was die Versuche an Hunden anbetrifft, konnte ich eine sichere Beeinflussung des intrapleuralen Druckes durch Morphin oder Curare nicht nachweisen. Es ist sehr wahrscheinlich, daß dies mit dem kräftigeren Thoraxbau der Tiere in Zusammenhang steht. In Übereinstimmung damit treten auch beim Hunde auf Curareinjektion weder Pulsverlangsamung noch Vaguspulse auf. Es bestätigt dies die oben ausgesprochene Vermutung, daß die Vaguswirkung des Curare beim Kaninchen zum mindesten teilweise auf diese Druckänderung im Thorax zurückzuführen ist.

Bei dem wesentlich höheren Vagustonus des Hundes gegenüber dem des Kaninchen muß ich die Möglichkeit offen lassen, ob die geringfügigen intrathorakalen Druckänderungen, die man mitunter auch beim Hunde nach Verabreichung von Morphin beobachtet, auf die Erregbarkeit des Vagus nicht doch einen Einfluß ausüben können, und daß dieser sich zu der zentralen Wirkung des Morphins addieren kann.

Das Resultat meiner Versuche läßt sich in folgende Schlußsätze zusammenfassen.

1. Nach Verabreichung von Morphin beobachtet man sowohl bei Hunden als auch bei Kaninchen regelmäßig eine Herabsetzung der Pulsfrequenz unter Gleichbleiben oder sogar leichtem Ansteigen des arteriellen Druckes.

2. Diese Veränderung kommt zustande a) beim Kaninchen durch eine zentrale Vagusreizung, sowie durch eine periphere Erregung, die ihrerseits ihre Ursache hat in einer Abnahme des negativen intrapleuralen Druckes; b) beim Hunde fast ausschließlich durch zentrale Vagusreizung.

3. Curare, welches beim Kaninchen den intrathorakalen Druck in gleicher Weise beeinflußt wie Morphin, ruft auch für sich allein bei diesen Tieren dieselben Zirkulationsveränderungen hervor wie Morphin. Bei gleichzeitiger Anwendung beider Gifte entstehen durch Addition maximale Pulsveränderungen.

Beim Hunde ruft Curare keine regelmäßig nachweisbare Änderung des intrathorakalen Druckes hervor, hier fehlt daher auch der Synergismus beider Gifte.

---

XVII.

Aus der medizinischen Klinik der Universität Heidelberg.

## Über den Mechanismus der Bindung digitalisartig wirkender Herzgifte.

Von

**Dr. Viktor Weizsäcker,**
Assistent der Klinik.

---

Die Meinungen sind noch geteilt darüber, ob die digitalisartig wirkenden Substanzen im Herzmuskel gespeichert werden oder nicht, ob, was damit zusammenhängt, für ihre Wirkung die in einer gewissen Flüssigkeitsmenge dargebotene absolute Menge der Substanz oder nur deren Konzentration maßgebende Bedeutung hat. Obwohl Wirkungen auf die Herzfunktion an sich denkbar wären, auch ohne daß die wirksame Substanz in die Zellen eindringt oder an ihrer Oberfläche sich anhäuft, so kann man diese Möglichkeit doch vorläufig ablehnen, nachdem W. Straub gezeigt hat, daß selbst vom Strophantin merkliche Mengen an die Zellen gebunden werden. So wird die Betrachtung jedenfalls davon ausgehen dürfen, daß in letzter Linie nicht die in Lösung befindlichen, sondern die an die Zellen gebundenen Moleküle entscheidend sind. Für die Richtigkeit dieser Auffassung sprechen auch die hier mitgeteilten Untersuchungen.

Gelang es nun, die Fixation des Giftes nicht nur überhaupt festzustellen, sondern auch zeitlich und quantitativ näher zu verfolgen, so mußte hieraus einiges Licht auf den Mechanismus der Giftbindung und Giftwirkung fallen.

Unter Giftwirkung wird hier nicht der therapeutische Effekt im Kreislauf verstanden, dessen Zustandekommen kompliziert ist. Benutzt man den isolierten Ventrikel des Frosches, und setzt man diesen unter etwas höheren Anfangsdruck (5—10 mm Hg) und langsame und konstante (künstliche) Schlagfrequenz, so daß horizontale Stücke zwischen den Kontraktionskurven liegen, so kommen »positive« Wirkungen, d. h. Erhöhung der Dehnbarkeit, Vergrößerung des Schlagvolumens, Erhöhung der Herzarbeit, der isotonischen und isometrischen Maxima mit Sicherheit gar nicht zur Beobachtung. Diese Sätze lassen sich aus den Beobachtungen O. Franks[1]) und W. Straubs[2]), die am ganzen isolierten Herzen gemacht sind, direkt

1) O. Frank, Sitzungsber. d. Ges. f. Morph. u. Phys., München 1897.

2) W. Straub, Zeitschr. f. exper. Path. u. Ther. Bd. 1.

herleiten, und ich habe am isolierten Ventrikel niemals eine Ausnahme gesehen. Die Giftwirkung besteht also unter den genannten Bedingungen immer in einer Abnahme der Herzarbeit. Als Latenzzeit bezeichne ich daher die Zeit vom Einfüllen der Giftlösung bis zu der ersten merklichen Abnahme der Herzarbeit. Mit dem Ausdrucke »Giftbindung« wird über das besondere Gesetz, nach welchem die Beziehung zwischen Giftmolekül und Zelle zu denken ist, nichts präjudiziert. Giftbindung oder Fixation bedeutet lediglich das Verschwinden von Substanz aus der Lösung, welche das Herz durchspült. Ob nun Verteilung, Adsorption, chemische Bindung oder Zerstörung eintritt, ist zunächst von keiner Bedeutung für die nachfolgenden Betrachtungen.

## Methodik.

In sämtlichen Versuchen wurden folgende Daten notiert; 1. die Versuchstemperatur; sie lag zwischen 16,5 und 18°. Da die Temperatur innerhalb einzelner Versuchsreihen stets um weniger als 1° schwankte, sind die Daten nicht in die Tabellen aufgenommen worden. 2. Die Schlagfrequenz des isolierten und künstlich gereizten Froschventrikels. Dieselbe betrug ausnahmslos, wenn nichts besonderes angegeben wird, 100 Pulse in 3 Minuten. Es handelt sich fast nur um mittelgroße Temporarien, in einigen Strophantinversuchen um Ungarfrösche. 3. Das zur Durchspülung verwendete Volumen Ringerlösung und die darin enthaltene Menge oder Konzentration von Strophantin oder Digitalin. Das erste Präparat war das auch in der vorhergehenden Arbeit verwendete Strophantin Thoms. Meistens wurde jedoch Digitalin von Merck verwendet. 4. Sämtliche Versuche wurden graphisch registriert. Notiert wurde die Zeit, welche bis zu der ersten merklichen Abnahme der Kontraktionen oder bis zur Reduktion der Kontraktionen bis auf einen bestimmten Bruchteil oder bis zur vollkommenen systolischen Kontraktur verging. Eines oder mehrere dieser Kriterien wurden verwendet, um die Versuche untereinander zu vergleichen. 5. Die Herzen wurden nach dem Versuche mit Fließpapier getrocknet und sofort gewogen. In einigen Versuchen wurden die Herzen einige Tage bei 85° getrocknet und dann gewogen. Die Trockensubstanz wog ein Viertel bis ein Fünftel des Lebendgewichtes. — Für die Technik verweise ich im übrigen auf die vorhergehende Arbeit und die dort zitierten Arbeiten [1]). Die zur Durchspülung verwandten Mengen betrugen 1—5 ccm.

## Versuche.

Es hätte Vorteile gehabt, wenn die nachstehenden Versuche ebenso wie die früheren mit einem reinen Körper wie Strophantin ausführbar gewesen wären. Um aber zahlreiche und mannigfaltig variierte Entgiftungsversuche anstellen zu können, bedarf man eines Präparates, dessen wirksame Substanz vom Herzen in leicht merklichen Mengen gebunden wird, was beim Strophantin nach Straub [2])

1) Dieser Band S. 282.

2) Biochem. Zeitschr. Bd. 28, 392, 1910.

nicht der Fall ist. Dagegen konnte man nach Grünwalds[1]) Versuchen erwarten, daß Digitalinlösungen unter günstigen Bedingungen schon durch ein Herz merklich entgiftet werden können, und so sind die meisten Versuche mit Mercks Digitalin angestellt worden. Da dieses Präparat ein Gemisch von verschiedenen Körpern darstellt, wird es die Aufgabe weiterer Untersuchung sein, zu sehen, wie reine Körper und Kombinationen von solchen sich verhalten. Die Tatsachen, über welche ich hier berichte, werden dadurch nicht eingeschränkt, nur bleibt die Frage offen, ob derartige Verhältnisse auch bei einheitlichen Körpern vorliegen, und Rückschlüsse auf das Strophantin sind vorläufig nicht zulässig. Da die sonst am Herzen zu bemerkenden Wirkungen in der Hauptsache die gleichen sind, liegt aber die Wahrscheinlichkeit der Analogie auf der Hand. Auf die Unterschiede zwischen Strophantin und Digitalin in der Frage der sogenannten Speicherung wird unten ausführlich eingegangen werden.

1. Der Vorgang der Kontraktion, bzw. die Zahl der Kontraktionen, ist zwar von Einfluß auf die Geschwindigkeit der Giftwirkung, aber ohne Einfluß auf die Geschwindigkeit der Giftbindung. Ähnlich wie Schmiedeberg, W. Straub, Holste, Grünwald u. a., habe ich mehrere Herzen nacheinander mit derselben Digitalinlösung durchspült und die von Herz zu Herz zunehmende Verzögerung der Giftwirkung beobachtet. Jeder Versuch bestand aus zwei Serien zu je vier Herzen. Während aber bei der ersten Serie die Herzen mit einer Frequenz von 33 Schlägen pro Minute bis zum systolischen Stillstand gereizt wurden, habe ich bei der zweiten Serie die drei ersten Herzen nicht gereizt, sondern in der früher beschriebenen Weise künstlich durchspült, und zwar genau ebensolange, oder noch länger als die entsprechenden Herzen der ersten Serie. Das vierte Herz der zweiten Serie wurde dann als Testherz benutzt und ebenso wie das vierte Herz der ersten Serie mit Frequenz 33 gereizt. Die Frage war: trat die Entgiftung, gemessen an der Wirkung auf das vierte Herz, in der 1. Serie stärker in die Erscheinung als in der zweiten Serie, trat mit anderen Worten die Entgiftung stärker ein, wenn schlagende Herzen durchspült wurden, als wenn dieselbe Zeit hindurch ruhende Herzen durchspült wurden? Die Antwort ist oben gegeben worden und wird durch Tabelle I bewiesen. Von ruhenden Herzen kann man streng genommen nicht sprechen; die nicht gereizten Herzen führten einige Spontankonstraktionen aus, deren Zahl aus der Tabelle zu entnehmen ist. Stets

1) Dieses Archiv Bd. 68, 231, 1912.

war die Zahl der Kontraktionen in der zweiten Serie 5—6mal kleiner als in der ersten Serie. Trotzdem war die Zeit bis zum Eintritt der kompletten Wirkung am vierten Herzen in beiden Serien etwa gleich lang. Trat die »komplette« Wirkung[1]) am ersten Herzen etwa nach 3 Minuten ein, so trat sie am vierten Herzen nach 24—33 Minuten ein, gleichviel ob Herz 1—3 viele oder wenige Kontraktionen ausgeführt hatte.

Tabelle I.

| | | Durchspült mit | Zahl der Kontraktionen | | Zeit der Einwirkung. Min. | Trockengew. der 4 Herzen zus. | Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| I. Ser. | 1. Herz | 0,3 mg Digitalin in 5 ccm Ringerlösung | 100 | 800 | 3 | 107 mg | Komplette Wirkung |
| | 2. Herz | | 170 | | 5 | | » |
| | 3. Herz | | 530 | | 16 | | » |
| | 4. Herz | | 1100 | | **34**[2]) | | Geringe Abn. d. Kontr. |
| II. Ser. | 1. Herz | dasselbe | 17 | 150 | 5 | 113 mg | Künstlich durchspült |
| | 2. Herz | | 13 | | 5 | | » |
| | 3. Herz | | 120 | | 13 | | » |
| | 4. Herz | | 800 | | **24**[2]) | | Noch halbe Kontr.-Höhe |
| I. Ser. | 1. Herz | 0,25 mg Digitalin in 5 ccm Ringerlösung | 80 | 1100 | 2,5 | 84 mg | Komplette Wirkung |
| | 2. Herz | | 150 | | 4,5 | | » |
| | 3. Herz | | 870 | | 26 | | » |
| | 4. Herz | | 1100 | | **34** | | Fast kompl. Wirkung |
| II. Ser. | 1. Herz | dasselbe | 45 | 168 | 5 | 87 mg | Künstlich durchspült |
| | 2. Herz | | 75 | | 22 | | » |
| | 3. Herz | | 48 | | 10 | | » |
| | 4. Herz | | 1100 | | **33** | | Fast kompl. Wirkung |
| I. Ser. | 1. Herz | 0,25 mg Digitalin in 5 ccm Ringerlösung | 100 | 800 | 3 | 80 mg | Komplette Wirkung |
| | 2. Herz | | 200 | | 6 | | » |
| | 3. Herz | | 500 | | 15 | | » |
| | 4. Herz | | 800 | | **24** | | Komplette Wirkung |
| II. Ser. | 1. Herz | dasselbe | 2 | 152 | 3 | 74 mg | Künstlich durchspült |
| | 2. Herz | | 65 | | 6 | | » |
| | 3. Herz | | 85 | | 15 | | » |
| | 4. Herz | | 1200 | | **36** | | Komplette Wirkung |

Der früher beschriebene Einfluß der Kontraktionszahl auf die Wirkungsgeschwindigkeit kann daher nicht aus den Verhältnissen der Giftbindung erklärt werden und es folgt aus diesen Versuchen

1) Dieses Archiv 72, S. 285.

2) Die ersten merklichen Spuren der Wirkung traten bei beiden Herzen Nr. 4 nach etwa 300 Kontraktionen ein.

daß der Eintritt des systolischen Stillstandes an sekundäre, mit dem Vorgang der Kontraktion verknüpfte Bedingungen gebunden ist. Systolischer Stillstand tritt nicht nur ein, weil eine gewisse Menge von Gift gebunden wird, sondern auch weil die Kontraktionen selbst den Eintritt der Kontraktur beschleunigen. Giftbindung und Giftwirkung brauchen somit nicht parallel zu gehen. Eine weitere Stütze für diese Ansicht wird in der folgenden Versuchsreihe gegeben.

Es folgt dies keineswegs notwendig schon aus dem Vorhandensein der Latenzzeit bei der Digitaliswirkung überhaupt. Denn man kann sich vorstellen, und hat sich vorgestellt, daß die Substanz zunächst äußerst langsam eindringe und darum eine Latenzzeit bestehe.

Aus den Versuchsserien I geht die Entgiftung der Digitalinlösungen mit ziemlicher Klarheit hervor. Sie enthalten zugleich eine Bestätigung der Angaben Grünwalds (s. u.). Versucht man die mittlere pro Herz gebundene Giftmenge in ähnlicher Weise zu berechnen, wie Straub dies für Strophantin getan hat, so braucht man noch eine Wirkungsskala (die Werte für 0,3 und 0,25 mg Digitalin in 5 ccm ergeben sich aus Tabelle I).

| Stufe | Durchspült mit | Komplette Wirkung nach Minuten | Trockengewicht der Herzen |
|---|---|---|---|
| 1. | 0,2 mg Digitalin in 5 ccm | 5 | 18 mg |
| 2. | 0,15 mg Digitalin in 5 ccm | 9 | 22 mg |
| 3. | 0,1 mg Digitalin in 5 ccm | 30 | 16 mg |
| 4. | 0,05 mg Digitalin in 5 ccm | Nach $1^1/_4$ Stunden kaum Wirkung | 21 mg |

Hieraus ergibt sich beim vierten Herz der Serien in Tabelle I ein Absinken der Vergiftungsstufe auf die hier als die dritte bezeichnete und damit pro Herz eine mittlere Menge gebundener Substanz von etwas über 0,05 mg.

2. Bricht man einen Versuch kurz vor Beendigung der Latenzzeit, also kurz vor dem Einsetzen der ersten sichtbaren Wirkung, ab, und vergiftet mit der gleichen Lösung ein zweites Herz, so erweist sich die Wirkung an diesen als ebenso herabgesetzt wie in den vorhergehenden Versuchen. Die Lösung verhält sich, als ob das erste Herz mit ihr bis zum systolischen Stillstand vergiftet worden wäre. Also muß schon am Schluß der Latenzzeit mindestens ein großer Teil der Entgiftung beendet sein. Die Latenzzeit kann also nicht darauf

Tabelle II.

| | Digitalin | Zeit der Einwirkung. Minuten | Herzgewicht mg | Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|
| I. Ser. 1. Herz | 0,2 mg in 5 ccm | 4 | 107 | Komplette Wirkung |
| 2. Herz | | 15 | 65 | » » |
| 3. Herz | | **47** | 68 | » » |
| | | | | Erste merkliche Wirkung nach **10** Minuten |
| II. Ser. 1. Herz | dasselbe | 2 | 88 | Spur-Wirkung |
| 2. Herz | | 2 | 70 | Keine Wirkung |
| 3. Herz | | **19** | 95 | Komplette Wirkung |
| | | | | Erste merkliche Wirkung nach **9** Minuten |
| I. Ser. 1. Herz | 0,125 mg in 5 ccm | 9 | 13 1) | Komplette Wirkung |
| 2. Herz | | **24** | 18 | Erste Wirkung nach 9 Minuten, fast komplette Wirkung nach 24 Minuten |
| II. Ser. 1. Herz | dasselbe | 3,5 | 16 1) | Spur-Wirkung merklich |
| 2. Herz | | **33** | 16 | Erste Wirkung nach 12 Minuten, fast komplette Wirkung nach 33 Minuten |
| I. Ser. 1. Herz | 0,125 mg in 5 ccm | 4 | 56 | Komplette Wirkung |
| 2. Herz | | **26** | 46 | Erste Wirkung nach 9 Minuten |
| II. Ser. 1. Herz | dasselbe | 2,5 | 72 | Spur-Wirkung |
| 2. Herz | | **26** | 58 | Erste Wirkung nach 12 Minuten |
| I. Ser. 1. Herz | 0,1 mg in 5 ccm | 78 | 65 | Noch 1/3 Kontraktionshöhe |
| 2. Herz | | **33** | 63 | Erste Wirkung nach 33 Minuten |
| II. Ser. 1. Herz | dasselbe | 10 | 83 | Keine Wirkung |
| 2. Herz | | **45** | 75 | Spur-Abnahme d. Kontraktionshöhe |
| I. Ser. 1. Herz | 0,1 mg in 5 ccm | 29 | 63 | Komplette Wirkung |
| 2. Herz | | **38** | 45 | Noch 1/3 Kontraktionshöhe, erste Wirkung nach 12 Minuten |
| II. Ser. 1. Herz | dasselbe | 4 | 78 | Keine Wirkung |
| 2. Herz | | **21** | 65 | Komplette Wirkung, erste Wirkung nach 13 Minuten |
| I. Ser. 1. Herz | 0,5 mg in 5 ccm | 12 | 63 | Komplette Wirkung |
| 2. Herz | | **60** | 48 | Keine merkliche Wirkung |
| II. Ser. 1. Herz | dasselbe | 3 | 50 | Keine merkliche Wirkung |
| 2. Herz | | **60** | 49 | 1/2 Kontraktionshöhe |

1) Die Herzgewichte dieser beiden Serien sind Trockengewichte.

beruhen, daß noch nichts oder wenig in den Muskel eingedrungen ist, vielmehr muß sie darauf beruhen, daß erst nach nahezu oder ganz beendigter Bindung sich die Wirkungen entfalten, erst dann also, wenn das maximal wirksame Quantum fast völlig gebunden ist.

Zugleich beweisen die Versuche, daß der Vorgang der Giftbindung als solcher ungiftig ist.

Im dritten Stab der Tabelle II ist die Zeit angegeben, während der je ein Herz mit der Giftlösung in Berührung war. (Die Reizfrequenz war überall gleich, 100 Schläge in 3 Minuten.) Unter »Bemerkungen« findet man den Zustand angegeben, in welchem sich das Herz am Ende dieser Zeit befand; außerdem ist dort einige Male verzeichnet worden, nach wie vielen Minuten die ersten Spuren von Digitaliswirkung in den Kurven sichtbar wurden. Man wird bemerken, daß jede erste Serie einen gewöhnlichen Entgiftungsversuch darstellt, in dem alle Herzen, besonders aber das erste (o. ev. zweite) bis zur kompletten Wirkung durchspült wurde. In jeder II. Serie wurde dagegen das erste (a. ev. zweite) Herz nur kurze Zeit, etwa bis kurz vor dem Einsetzen der ersten Spuren einer Wirkung durchspült und nun beobachtet, ob die Entgiftung am zweiten Herzen in derselben Weise bemerkbar war wie in der I. Serie.

3. Obwohl die vorhergehenden Versuche beweisen, daß der Vorgang der Giftbindung der an den Kontraktionen sichtbaren Wirkung beträchtlich voraneilt, so geben sie doch darüber keinen hinreichenden Aufschluß, wie groß die Geschwindigkeit der Bindung in den einzelnen Fällen ist.

Damit kommen wir zu der allgemeinen Frage, welche Bedeutung die Konzentration für den Mechanismus der Giftbindung hat. Daß die Konzentration auch beim Digitalin unter den hier gewählten Versuchsbedingungen von wesentlicher Bedeutung ist, wird weiter unten gezeigt. Beruht nun die raschere Wirkung höherer Konzentrationen darauf, daß mehr gebunden wird, oder darauf, daß dieselbe Menge schneller gebunden wird? Mit anderen Worten: Ist die Wirkungsgeschwindigkeit beherrscht von der Geschwindigkeit der Giftbindung, oder von der absoluten Menge, die gebunden wird, oder von beidem. Die folgenden Versuche beweisen, daß die Wirkungsgeschwindigkeit nicht von den Verschiedenheiten der in toto gebundenen Mengen abhängt. Es zeigte sich nämlich, daß die Giftmengen, welche bei hoher Konzentration und rascher Wirkung gebunden werden, nicht nachweisbar größer sind als die, welche bei 5mal kleinerer Konzentration und langsamer Wirkung gebunden werden.

Wenn aber trotz verschiedener Wirkungsdauer die gebundenen Mengen nicht wesentlich variieren, so bleibt nur übrig, anzunehmen,

daß die Geschwindigkeit der Bindung mit der Konzentration zunimmt, und daß die Bindungsgeschwindigkeit im wesentlichen entscheidend ist für den Eintritt der Wirkung.

Tabelle III.

| | Digitalin | | Minuten bis zum Eintritt d. kompl. Wirkung | Herzgewicht | Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|
| | Konzentr. | Menge | | mg | |
| I. Ser. 1. Herz | 0,02 % | 0,2 mg in 1 ccm | 0,5 | 75 | — |
| 2. Herz | — | | 1,5 | 68 | — |
| 3. Herz | — | | 15 | 70 | Beim 3. Herz auf 5 ccm aufgefüllt |
| II. Ser. 1. Herz | 0,004 % | 0,2 mg in 5 ccm | 4 | 107 | — |
| 2. Herz | — | | 15 | 65 | — |
| 3. Herz | — | | 47 | 68 | — |
| I. Ser. 1. Herz | 0,015 % | 0,15 mg | 1 | 67 | — |
| 2. Herz | — | in 1 ccm | 28 | 73 | Beim 2. Herz auf 5 ccm aufgefüllt |
| II. Ser. 1. Herz | 0,003 % | 0,15 mg | 3 | 48 | — |
| 2. Herz | — | in 5 ccm | 21,5 | 67 | — |
| I. Ser. 1. Herz | 0,015 % | 0,15 mg | 1,5 | 60 | — |
| 2. Herz | — | in 1 ccm | 7 | 51 | Auf 5 ccm aufgefüllt |
| II. Ser. 1. Herz | 0,003 % | 0,15 mg | 3 | 45 | — |
| 2. Herz | — | in 5 ccm | 7 | 42 | — |
| I. Ser. 1. Herz | 0,01 % | 0,1 mg | 2 | 65 | — |
| 2. Herz | — | in 1 ccm | > 30[1] | 55 | Auf 5 ccm aufgefüllt |
| II. Ser. 1. Herz | 0,002 % | 0,1 mg | 6,5 | 63 | — |
| 2. Herz | — | in 5 ccm | > 30[1] | 48 | — |

Jeder Versuch der Tabelle III bestand aus zwei Serien. In der I. Serie brachte ich eine bestimmte Digitalinmenge in hoher Konzentration, in 1 ccm gelöst, mit einem Herzen in Berührung. Alsdann wurde dieser 1 ccm mit reiner Ringerlösung auf 5 ccm gebracht und an einem zweiten Testherzen seine Wirkungsstärke festgestellt[2]). Bei der zweiten, als Vergleich dienenden Serie wurde genau dieselbe, aber von Anfang an in 5 ccm gelöste Digitalinmenge, verwandt. Das zweite Herz diente wieder als Testherz. Der Unterschied beider

1) Nach 30 Minuten noch keine Wirkung wahrnehmbar.

2) Im 1. Versuch der Tabelle III bestand jede Serie statt aus zwei aus drei Herzen. Im Prinzip war die Anordnung dieselbe wie in den übrigen Versuchen.

Serien bestand somit darin, daß das erste Herz jeder Serie mit gleich großen, aber 5fach verschieden konzentrierten Digitalinmengen behandelt wurde; das zweite Herz mußte dann anzeigen, ob die Entgiftung der Lösung bei der hohen Konzentration eine entsprechend stärkere war. Die Versuche zeigen ganz eindeutig, daß dies nicht der Fall war, vielmehr war sie im ersten Versuch sogar geringer, im zweiten Versuch eine Spur stärker, im dritten und vierten Versuch dagegen gleich, d. h. die Zeiten, nach welchen die Testherzen komplette Wirkung zeigten, waren in je zwei zusammengehörigen Serien nicht wesentlich verschieden.

## Zur Frage der Speicherung von Strophantin und Digitalin.

Schmiedeberg hat sich 1910 dahin ausgesprochen, daß die Wirkung der Digitalis »nicht von der absoluten, in einer bestimmten Zeit durch das Herz strömenden Giftmenge, sondern lediglich von ihrem Verhältnis zur Menge der Flüssigkeit, also von der Giftkonzentration der letzteren abhängt«. Fände eine Speicherung statt und wäre somit die absolute Menge von wesentlicher Bedeutung, so könnte man erwarten, daß ein bestimmtes Quantum Giftlösung um so mehr an Gift verarmte, je mehr davon durch ein oder mehrere Herzen durchfließt. Dies war aber in Schmiedebergs Versuchen mit Strophantin nicht der Fall. W. Straub hat jedoch kurz darauf gezeigt, daß nur die verhältnismäßige Größe der Durchspülungsmengen an diesem negativen Ausfall Schuld trug. Er fand, daß die an das Herz gebundenen Mengen außerordentlich klein sind, so daß in Schmiedebergs Versuchen nur der große Überschuß an Giftlösung eine merkliche Entgiftung verhindert hatte. Durchspülte er nämlich nacheinander sieben Herzen mit nur 1 ccm Strophantinlösung, so war die Entgiftung deutlich nachweisbar. Damit ist einerseits bewiesen, daß Giftbindung stattfindet; andererseits bleibt aber bestehen, daß unter gewöhnlichen experimentellen Verhältnissen Schmiedebergs Ansicht Recht behält.

Sie ist später von Holste[1]) für Strophantin und von Clark[2]) für Digitoxin bestätigt, von Grünwald[3]) aber nach Versuchen mit Mercks Digitalin in Zweifel gezogen worden. Konnten diese zuletzt genannten Versuche die Ergebnisse Straubs auch nicht entkräften, wie Grünwald meinte [vgl. Straub][4]), so blieb doch

1) Dieses Archiv Bd. 70, 435, 1912.
2) Proc. Royal Soc. Med. V. 1912.
3) a. a. O.
4) Dieses Archiv Bd. 71, 139, 1913.

bemerkenswert, daß ein mit Saponinen verunreinigtes und dem galenischen vielleicht näher stehendes Präparat wie das Digitalin anscheinend andere Eigenschaften besaß, und in höherem Grade speicherungsfähig war, als das reine Glykosid. Da sich bei den vorher mitgeteilten Versuchen mehrfach Gelegenheit bot, mit identischer Methode Strophantin und Digitalin zu vergleichen, so mögen einige Zahlen hier Platz finden, die über den Unterschied der Präparate keinen Zweifel übrig lassen.

Eine quantitative Betrachtung der vom Herzen aufgenommenen Giftmengen läßt schon nach den bisher mitgeteilten Versuchen hier ganz Bestimmtes erwarten. In Straubs Versuchen war die pro Herz aufgenommene Strophantinmenge zu 0,0002 mg berechnet worden, während die in Grünwalds Entgiftungversuchen gebundene Menge von Digitalin zu 0,05—0,1 mg pro Herz anzunehmen wäre. Zu dieser Größe führen auch meine Versuche (s. o.). Danach würde 300 bis 500mal mehr Digitalin aufgenommen[1]).

Betrachten wir nun die Verteilung zwischen Milieu und Zelle. Nimmt man das Lebendgewicht des Temporariaherzens zu 80 mg, sein Volumen also zu etwa 80 cmm an, so ergibt sich aus Straubs Versuchen für die Konzentration des Strophantins[2])

in der Zelle 0,00025 %
im Milieu 0,00025 %

Dagegen würden meine Digitalinversuche ergeben

in der Zelle 0,1 %
im Milieu 0,004 %

Bei Strophantin finden wir also gleiche Konzentration in Ringerlösung und Zelle, bei Digitalin dagegen 25mal mehr wirksame Substanz in der Volumeneinheit der Zelle als in der des Milieus.

Unzweifelhaft nähert sich also das Verhalten des Digitalins und, wie ich später zeigen werde, das des reinen Saponins schon dem einiger Alkaloide. Der Ausdruck Verteilung wird hier nicht in dem Sinn eines vom Henryschen Gesetz beherrschten Lösungsgleichgewichts gebraucht, sondern bedeutet nur die Proportion der in- und

1) Die absoluten Zahlen gelten beim Digitalin nur unter der Voraussetzung, daß alle in ihm enthaltenen Substanzen in gleicher Weise an der Bindung beteiligt sind.

2) Wir denken uns die Substanz dabei auf das Gesamtvolumen der Zelle gleichmäßig verteilt. In Wahrheit dürften die Konzentrationen in der Zelle an bestimmten Stellen höher, an anderen hingegen kleiner sein.

außerhalb der Zelle anzunehmenden Mengen. Berücksichtigt man diese Verhältnisse der Verteilung, so lassen sich die Einflüsse von absoluter Menge und Konzentration für jede Versuchsanordnung voraussagen. Die Konzentration wird bei den meisten Substanzen von Bedeutung für die Geschwindigkeit der Bindung sein. Bei gleicher Konzentration aber ist auch die mit den Zellen in Kontakt gebrachte Flüssigkeits**menge** immer dann von Bedeutung, wenn die von der Zelle gebundene Menge der Substanz relativ so groß ist, daß ihre Konzentration durch Giftbindung schon merklich abnimmt. Dieser Fall tritt um so eher ein, je kleiner das Flüssigkeitsquantum ist und je mehr die Verteilung der gelösten Substanz zugunsten der Zelle stattfindet. Wäre man z. B. in der Lage, ein Herz mit Mengen von Strophantinlösungen zu durchspülen die unter 0,1 ccm liegen, so würde auch hier ein starker Einfluß der **Giftmenge** zu bemerken sein. Andererseits hat man beim Digitalin schon im Bereich von 1—5 ccm Giftlösung erhebliche Einflüsse der Menge zu erwarten, und diese Erwartung hat sich, wie sogleich gezeigt wird, bestätigt. Nimmt man aber sehr große Flüssigkeitsmengen, so wird die Bindung keine merkliche Abnahme der Konzentration bewirken. In diesem Bereich wird die Giftmenge auch beim Digitalin irrelevant. Nur die Konzentration wird für die Bindungs- und Wirkungsgeschwindigkeit von Bedeutung und damit ein dem Strophantin analoges Verhalten hergestellt sein. Auch diese Erwartung hat sich experimentell bestätigt gefunden.

Zunächst folgt hier eine Zusammenstellung über den Einfluß der **Mengen** der Durchspülungsflüssigkeit bei Strophantin und Digitalin. Es wurden Mengen von 1, 2 und 4 ccm verglichen bei gleicher Konzentration. Bei Strophantin war die Menge für den Eintritt der Wirkung völlig gleichgültig. Auch bei Durchlaufversuchen war die Wirkungsgeschwindigkeit nicht größer als bei 1 ccm Spülflüssigkeit. Übrigens habe ich auch eine Anzahl von Entgiftungsversuchen mit Strophantin angestellt. Die Anordnung war genau wie in den **Straub**schen Versuchen. Ich kann von der Mitteilung dieser Versuche absehen, weil die Resultate sich mit denen **Straubs** decken. — In den Versuchen in Tab. IV, 2 mit Digitalin zeigt sich dagegen bei ähnlichen Wirkungszeiten, daß bei gleicher (Anfangs-) Konzentration 4 ccm sehr viel rascher wirken, als 1 ccm, vollkommen entsprechend den oben ausgesprochenen Erwartungen.

Tabelle V zeigt dagegen daß bei Durchflußmengen von 10—500 ccm (1—15 ccm pro Minute) der **Konzentration** die **ausschlaggebende** Rolle zukommt. Nur bei den niedrigen Konzentrationen (0,0005 und 0,001 %) ist auch bei solchen Durchspülungsmengen die Geschwindigkeit des Durchflusses von Bedeutung: bei sehr langsamem Durchfluß trat auch die Wirkung langsamer ein. Auch diese Beobachtung konnte nach der Theorie erwartet werden.

## Tabelle IV.

### 1. Strophantin, Thoms.

| Versuchsnummer | Konzentration des Strophantin % | Menge ccm | Menge Strophantin mg | Zeit bis zur kompletten Wirkg. Minuten | Herzgewicht mg |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 0,001 | 1 | 0,01 | 14,5 | 105 |
| 2 | 0,001 | 2 | 0,02 | 14,5 | 103 |
| 3 | 0,001 | 4 | 0,04 | 14,5 | 85 |
| 4 | 0,00025 | 1 | 0,0025 | 42 | 110 |
| 5 | 0,00025 | 2 | 0,005 | 39 | 65 |
| 6 | 0,00025 | 4 | 0,01 | 44 | 90 |

### 2. Digitalin, Merck.

| Versuchsnummer | Konzentration des Digitalin % | Ringer ccm | Digitalin mg | Zeit bis zur kompletten Wirkg. Minuten | Herzgewicht mg |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 0,004 | 1 | 0,04 | 15 | — |
| 2 | 0,004 | 2 | 0,08 | 4 | — |
| 3 | 0,004 | 4 | 0,16 | 2 | 60 |
| 4 | 0,003 | 1 | 0,03 | 60 | 70 |
| 5 | 0,003 | 2 | 0,06 | 9 | 45 |
| 6 | 0,003 | 4 | 0,12 | 5 | 70 |

## Tabelle V.

| Versuchsnummer | Konzentration des Digitalin % | Durchgelaufen pro Minute ccm | Zeit bis zur kompletten Wirkung mg | Herzgewicht mg |
|---|---|---|---|---|
| 1 | 0,004 | 2,5 | 3 1/4 | 108 |
| 2 | 0,004 | 14,5 | 2 | 94 |
| 3 | 0,002 | 2,0 | 14 | 128 |
| 4 | 0,002 | 3,2 | 8 | 140 |
| 5 | 0,002 | 6,5 | 10 | 103 |
| 6 | 0,002 | 15,0 | 8 | 105 |
| 7 | 0,001 | 1,1 | 33 | 140 |
| 8 | 0,001 | 3,4 | 16 | 100 |
| 9 | 0,001 | 8,3 | 12 | 118 |
| 10 | 0,0005 | 1,0 | 85 | 122 |
| 11 | 0,0005 | 4,0 | 45 | 92 |
| 12 | 0,0005 | 12,5 | 40 | 117 |

**Zusammenfassend kann man sagen, daß bei kleinen Durchspülungsmengen »Wirkung durch Menge«, bei großen dagegen »Wirkung durch Konzentration« besteht.**

Daß aber bei jenen kleinen Durchspülungsmengen neben der Menge die Konzentration gleichfalls von wesentlichem Einfluß ist, beweisen folgende Versuche. Während in Tabelle IV bei gleicher Konzentration verschiedene Mengen zur Verwendung kamen, ist in den Versuchen der Tabelle VI in je zwei Verzuchen die gleiche absolute Menge Digitalin in fünffach verschiedener Konzentration mit dem Herzen in Berührung gebracht worden.

Tabelle VI.

| Versuchs-nummer | Konzentration des Digitalin % | Ringer-lösung ccm | Digitalin mg | Zeit bis zur kompl. Wirk. Minuten | Herzgewicht (trocken) mg |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 0,02 | 1 | 0,2 | 1 | —[1] |
| 2 | 0,004 | 5 | 0,2 | 6 | 18 |
| 3 | 0,015 | 1 | 0,15 | 1 3/4 | — |
| 4 | 0,003 | 5 | 0,15 | 9 | 22 |
| 5 | 0,01 | 1 | 0,1 | 2 1/2 | — |
| 6 | 0,002 | 5 | 0,1 | 30 | 16 |
| 7 | 0,005 | 1 | 0,05 | 9 | — |
| 8 | 0,001 | 5 | 0,05 | ∞ | 21 |

Zweifellos ist also auch der Vorgang der Digitalinbindung von der Konzentration beeinflußt, und zwar ist es nach dem oben mitgeteilten vor allem die Geschwindigkeit der Fixation, welche mit zunehmender Konzentration ansteigt.

## Resultate.

Diese Versuche und Überlegungen führen zu dem Resultat, daß in der Wirkungsweise digitalisartiger Präparate bedeutende Unterschiede bestehen, derart, daß die Anschauungen von Schmiedeberg und Straub nur für die kristallinischen Glykoside bestehen bleiben. Dagegen zeigt das Digitalin von Merck eine 25mal stärkere relative Anhäufung in der Zelle, als das Strophantin, wobei die absoluten gebundenen Mengen vielleicht mehrere 100mal größer sind. Alle unter den verschiedensten Versuchsanordnungen zu beobachtenden Beziehungen zwischen Giftmenge, Giftkonzentration und Wirkungsgeschwindigkeit lassen sich aus diesem Verhältnis der Verteilung ableiten bzw. voraussagen.

Über den Mechanismus der Giftbindung bei Digitalin (Merck) läßt sich nach dem vorhergehenden etwa folgendes sagen.

Es zeigte sich, daß der Vorgang der Bindung als solcher noch keine Wirkung auf die mechanische Funktion ausübt. Erst nachdem der größte Teil, vielleicht die ganze überhaupt zur Bindung gelangende

1) Die fehlenden Herzgewichte sind verloren gegangen, waren aber von ähnlicher Größe.

Menge fixiert ist, werden Änderungen der Dynamik bemerkbar. Ein Parallelismus zwischen gebunder Menge und Abnahme der Herzarbeit besteht somit nicht. Auch ergab sich, daß der beherrschende Einfluß der Konzentration auf die Wirkungsgeschwindigkeit wesentlich durch eine Zunahme der Geschwindigkeit, mit der die Moleküle gebunden werden, zustande kommt, während die Gesamtmenge welche beim Eintritt der Wirkung gebunden ist, bei verschiedener Konzentration die gleiche bleibt. So gelangen wir zu der Theorie, daß die Abnahme der Herzarbeit bzw. die systolische Kontraktur in dem Augenblick eintritt, wo eine ganz bestimmte Konzentration von Giftmolekülen in oder an der Zelle erreicht wird, und daß die Menge der Moleküle in der Zelle, nicht die Dauer ihrer Anwesenheit, für diese Wirkung entscheidend ist. Man hat sich daran gewöhnt, die Zeit bis zum Eintritt des systolischen Stillstandes als Maßstab für die Giftigkeit einer Lösung zu benutzen. Als die physiologische Grundlage dieses Verfahrens hat man danach den Umstand anzusehen, daß die Zeit bis zum Eintritt der genannten Wirkung abhängt von der Zeit, welche eine gewisse Menge wirksamer Substanz braucht, um an die Zelle gebunden zu werden. Bei gleichen Frequenzen hat jenes Verfahren somit den Sinn einer Messung von Bindungsgeschwindigkeiten.

Wie in der vorhergehenden Mitteilung gezeigt wurde, ist der Eintritt der Kontraktur sehr zu verlangsamen, wenn man das Herz gar nicht oder sehr wenig schlagen läßt. Es war von Interesse, ob dieses Phänomen in der Geschwindigkeit der Giftbindung seine Erklärung fand. Dies war nicht der Fall. Der Vorgang der Kontraktion beeinflußt die Bindung der Substanzen nicht, in ihm ist vielmehr ein selbständiges, die Kontraktur beschleunigendes Moment zu erblicken, Die Bindungsgeschwindigkeit ist demnach nicht das einzige die Wirkungsgeschwindigkeit beeinflussende Moment. Mehrere die Herzfunktion steigernde Momente beschleunigen auch die Wirkung des schon an die Zelle gebundenen Giftes; es ist jedoch unwahrscheinlich, daß hierbei die Oxydationen das Maßgebende sind.

Die hier in Betracht kommenden Substanzen begegnen bei ihrem Übergang in die Zelle einem beträchtlichen Widerstand, den sie nach Maßgabe ihrer Konzentration mehr oder weniger schnell überwinden. In der Trägheit des Vorganges unterscheiden sie sich von den stark lipoidlöslichen Körpern, und diese Trägheit spricht auch gegen Adsorption. Ob ein Gleichgewicht der Verteilung zwischen Zelle und Milieu in den bisherigen Versuchen erreicht wurde, ist nicht sicher, weil die nach Bindung einer gewissen Giftmenge erfolgende Kontraktur der weiteren Durchspülung ein Ende bereitet.

---

XVIII.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Kopenhagen.

## Untersuchungen über einige Chininderivate.

Von
Privatdozent **Knud Schroeder.**

---

Chinin und Cinchonin unterscheiden sich wie bekannt nur dadurch, daß ersteres im Chinolinteile eine Metoxygruppe enthält, und es unterliegt wohl keinem Zweifel, daß es diese Gruppe ist, die mit Rücksicht auf den großen Unterschied zwischen der Wirkung des Chinins und der des Cinchonins, besonders auf Protozoen und Amöben die entscheidende ist.

Verschiedene Untersucher haben jedoch nachgewiesen, daß auch Änderungen im Loiponteile die Wirksamkeit der betreffenden Derivate beeinflussen. Wie bekannt, ist es anzunehmen, daß der Loiponteil als Nebenkette einen Vinylrest $-CH=CH_2$ enthält. Mehrere Forscher haben nun untersucht, inwiefern Änderungen an dieser Stelle im Chininmolekül Änderungen der physiologischen Wirkungen verursachen. So hat Hunt[1]) eine Reihe von Verbindungen, und zwar Hydrochinin, Oxyhydrochinin und Hydrochlorchinin, untersucht, in denen die Doppelbindung in der Vinylgruppe aufgehoben und die Gruppe $-CH=CH_2$ bzw. gegen die Gruppen $-CH_2-CH_3$, $-CHOH-CH_3$ und $CHCl-CH_3$ umgetauscht ist.

Die beiden ersterwähnten Verbindungen töteten warmblütige Tiere bei fast den gleichen Dosen wie Chinin und zeigten auch gegen Infusorien dieselbe Toxizität wie Chinin, während Hydrochlorchinin gegen die warmblütigen Tiere etwas weniger toxisch, gegen die Infusorien aber entschieden toxischer als Chinin schien. Auch Bachem[2]) unter-

1) R. Hunt, Archives internat. de pharmacodynamie et de thérapie, Bd. 12, S. 497, 1904.

2) Bachem, Therapeut. Monatshefte 1910, S. 533.

suchte einige dieser Verbindungen. Aus seinen Versuchen ergab sich, daß Chinin, Isochinin und Hydrochlorisochinin bezüglich ihrer Giftigkeit für Mäuse, Merschweinchen und Kaninchen nur wenig voneinander abweichen, während Hydrochlorisochinin und besonders Isochinin sich für Paramäcien giftiger zeigten als Chinin.

Morgenroth und Halberstädter[1]) haben die Einwirkung einiger von diesen Chininderivaten auf experimentelle Trypanosomeninfektion untersucht und hierdurch ermittelt, daß Hydrochlorisochinin in bezug auf die trypanozide Wirkung das Chinin übertrifft, ohne zugleich toxischer zu sein. Seine trypanozide Wirkung wird noch von der des Hydrochinins übertroffen.

In der Zeit 1900—1904 veröffentlichte A. Christensen[2]) eine Reihe von Untersuchungen über die Bromderivate des Chininalkaloids. Es ist ihm gelungen eine große Reihe dieser Verbindungen herzustellen, von denen früher nur ein einzelnes, das von Comstock und König[3]) dargestellte Chinindibromid, bekannt war. Wegen des Interesses, das sich an die Wirkung des Chinins und der Chininderivate knüpft, bot sich die Aufgabe natürlich dar, die physiologischen Wirkungen dieser neuen Chininverbindungen zu untersuchen. Es wurden zu diesen Untersuchungen folgende Verbindungen benutzt:

1. Monobromchinin $C_{20}H_{23}BrN_2O_2$. In dieser Verbindung ist ein Atom H in der Vinylkette mit Br umgetauscht. Die Doppelbindung besteht unverändert. Es wurde das Bromhydrat der Verbindung benutzt.

2. Chinindibromid $C_{20}H_{24}Br_2N_2O_2$, wo die Vinylkette $-CH=CH_2$ in die Gruppe $-CHBr-CH_2Br$ umgebildet ist, die Doppelbindung somit in eine einzelne Bindung umgebildet. Auch hier wurde das Bromhydrat benutzt.

3. Dehydrochinin $C_{20}H_{22}N_2O_2$, wo die Vinylkette $-CH=CH_2$ in die Gruppe $-C\equiv CH$ umgebildet ist, d. h. die Doppelbindung in der Vinylgruppe ist in eine Azetylenbindung umgebildet. Für die Untersuchungen wurde das Chlorhydrat benutzt.

4. Die von Prof. Christensen durch Behandlung von Chininchlorhydrat mit Chlorwasser hergestellte gelbe Base, die die Zu-

1) J. Morgenroth und L. Halberstädter, Sitzungsbericht der Königl. Preuß. Akademie der Wissenschaften 1910, S. 732 und 1911, S. 30.

2) A. Christensen, Journal für praktische Chemie. Neue Folge, Bd. 63, S. 313, 1901 und Bd. 69, S. 193, 1904.

3) Comstock und König, Bericht d. deutsch. chem. Gesellsch. Bd. 25, S. 1550, 1892.

sammensetzung $C_{19}H_{22}Cl_2N_2O_3$ hat. In derselben ist die Methylgruppe des Chinins abgespaltet, und unter Aufhebung der Doppelbindung ist wenigstens die Hälfte der Chlormenge in die Vinylkette eingegangen.

Von diesen Verbindungen wurden von Prof. A. Christensen die erforderlichen Mengen zur Verfügung des Instituts gestellt. In Wasser waren diese Verbindungen alle weniger löslich als das Chininchlorhydrat, besonders das Monobromchininbromhydrat und das Chinindibromidbromhydrat, deren Löslichkeit nicht halb so groß als die des Chininchlorhydrats war.

Mit diesen Stoffen wurden nun die im folgenden erwähnten Versuche angestellt, indem die Stoffe unter gleichen Versuchsbedingungen mit Chininchlorhydrat verglichen wurden, nachdem man in der ersten Versuchsreihe (Versuche an Infusorien) sich davon überzeugt hatte, daß das Chininbromhydrat eine mit der des Chininchlorhydrats ganz übereinstimmende Wirkung hatte.

Da man sich die Aufgabe gestellt hatte, zu untersuchen, ob Veränderungen im Chininmoleküle Veränderungen der molekularen Toxizität gegen die verschiedenen Versuchsobjekte bewirken, sind die verwendeten Mengen überall als Gramm-Moleküle, Mole und die Konzentrationen der Lösungen als Bruchteile einer — 1 Gramm-Molekül im Liter enthaltenden — Normallösung angegeben.

## Versuche an Infusorien.

Die Versuche an Infusorien wurden hauptsächlich an einer auf Halminfus gezüchteten Nassulaform angestellt. Aus mehreren Gründen zog ich diese Form statt des zu derartigen Versuchen sonst klassischen Objektes, Paramaecium caudatum, vor. Die Reinzüchtung gelang besser, die Kultur hielt sich lange Zeit hindurch dicht und gleichartig, fast ganz frei von anderen Formen, und diese Infusorienform scheint vor allem viel widerstandsfähiger gegen kleine äußere Veränderungen zu sein. Die Bewegung war kräftig, geradlinig, und die verschiedenen Phasen, die während der Chinineinwirkung beobachtet wurden, unterschieden sich weit deutlicher als bei Paramaecium caudatum.

Die Phasen, die sich bei angemessenen Verdünnungen der Chininverbindungen beobachten lassen, sind die folgenden:

Während Nassula unter normalen Umständen eine geradlinige Bewegung zeigt, sieht man, daß diese bei der Chinineinwirkung plötzlich beschleunigt wird (Phase 1), und im sofortigen Anschluß hieran wird das geradlinige Vorwärtsschreiten von einer bogen-

förmigen, mehr oder weniger regelmäßigen Bewegung abgelöst (Phase 2). Danach hört das Vermögen zu vorwärtsschreitender Bewegung auf; trotz lebhafter Cilienbewegungen bleiben die Infusorien »auf der Stelle« (Phase 3), wonach jede Bewegung aufhört, d. h. »ohne Bewegung« (Phase 4); dann werden die Konturen gesprengt (Phase 5), und eine mehr oder weniger vollständige Zersetzung erfolgt, d. h. der Inhalt zerfällt in Detritus (Phase 6). Bei stärkeren Chininkonzentrationen werden anscheinend die ersten drei Stadien übersprungen und die Infusorien erstarren entweder sofort oder nach einem kurzdauernden Taumeln.

Anm: Die benutzte Versuchsanordnung war folgende: aus derselben Portion Kultur, deren Dichtigkeit so groß war, daß 1 ccm 100—200 Individuen enthielt, wurde 1 ccm in ein Uhrglas abpipettiert, wonach der wirksame Stoff, im destillierten Wasser gelöst und bis auf 1 ccm aufgefüllt, zugegeben wurde, so daß die Totalmenge 2 ccm Flüssigkeit betrug (eine Menge, die teils ein genaues Abmessen ermöglichte, teils natürlichere Verhältnisse bietet, als die häufig verwendeten zwei Tropfen auf einer Glasplatte). Es wurde nun eine feuchte Kammer gebildet, indem das Uhrglas in einer flachen, zirkulären Glasschachtel, vom Diameter des Glases und mit einem zirkulären Glasdeckel versehen, angebracht wurde; in dem Deckel war eine Rille eingeschliffen, in welche der Rand der Schachtel und somit auch der des Uhrglases einpaßte. Es zeigte sich, daß die Rille des Glasdeckels den Rand des Uhrglases hinlänglich genau umfaßte, so daß keine nennenswerte Verdampfung erfolgte. Um eine solche gänzlich zu verhindern, wurden die Kammern während der Observationen unter eine mit Wasserabschluß versehene Glasglocke hingestellt.

Die Versuche wurden in den Monaten Mai und Juni in einem Zimmer mit gedämpftem, diffusem Tageslicht, wo niemals ein Sonnenstrahl hereindrang, angestellt. Hierdurch vermied man, daß die sensibilisierende, photodynamische Wirkung des Lichtes in nachweisbarem Grade die ermittelten Resultate beeinflußte. Daß das Licht im Zimmer ohne merkbare photodynamische Wirkung war, wurde durch kontrollierende Doppelversuche bei Licht und Dunkel festgestellt.

Bei den Versuchen wurden nun zuerst bei den stärkeren Konzentrationen die bis zum Eintritt der verschiedenen Phasen durchschnittlich verlaufende Anzahl Minuten (Tabelle I) und dann — in späteren Versuchsreihen — bei den schwächeren Konzentrationen die Stundenanzahl bis zum totalen Eintritt der Phasen (Tabelle II) festgestellt. Es ergab sich, daß letzteres die unzweideutigsten Resultate gab. Die Ursache ist u. a. die, daß die ersten Phasen, besonders 3 »auf der Stelle«, sich ohne Hilfe des Mikroskopes ermitteln ließen, indem die Infusorien so groß waren, daß sie und ihre Bewegungen auf einer dunklen Unterlage sich sehr wohl makroskopisch erkennen ließen (eventuell mittels einer schwachen Lupe). Man konnte namentlich

die Phase »auf der Stelle« sehr deutlich erkennen, wenn man mittels schwacher zirkulärer Bewegungen der Kammer versuchte die Infusorien im Zentrum der Uhrgläser anzuhäufen. Dies gelang um so leichter, je weiter die Lähmung vorgeschritten war; man erblickte dann die Infusorien in einem weißen Flecke gesammelt, dessen Kontur scharf blieb, wenn jede Bewegung von Ort zu Ort aufgehoben war, während, wenn dies nicht der Fall war, eine mehr oder weniger schnell verlaufende Auslöschung der Kontur des Fleckes erfolgte. Ein Blick in das Mikroskop genügte dann, um die Richtigkeit des makroskopisch Beobachteten zu bestätigen. In dieser Weise konnte der Eintritt der Phase »auf der Stelle« mit großer Genauigkeit gemessen werden. Man vermeidet bei diesem Verfahren den Lichteinfluß, welchen eine Reihe von Mikroskopierungen verursachen muß, und gewinnt weiter einen Überblick, den eine Reihe von mikroskopischen Beobachtungen nicht bieten kann, indem man ganze Serien von Kammern unter ganz den gleichen äußeren Verhältnissen aufstellen kann, und also imstande wird, durch direkten Vergleich zwischen ihnen einen quantitativen Ausdruck des Effektes der verschiedenen Stoffe zu erlangen.

**Tabelle I.**

Nassula. Anzahl der Minuten bis Eintritt der Phasen 3 »auf der Stelle« und 4 »ohne Bewegung«. Konzentrationen in Normallösung angegeben.

| Konzentration | Chinin | | Chinindibromid u. Monobromchinin | | Dehydrochinin | | $C_{19}H_{22}Cl_2N_2O_3$ | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Phas. 3 | Phas. 4 | Phase 3 | Phase 4 | Phas. 3 | Phas. 4 | Phase 3 | Phase 4 |
| $\frac{1}{200}$ n | $<1$ | $<1$ | | | | | 4 | 10 |
| $\frac{1}{400}$ n | $<1$ | 2 | | | | | | |
| $\frac{1}{800}$ n | $<1$ | 3 | | | | | | |
| $\frac{1}{2000}$ n | 1 | 6 | $<1$ | $<1$ | 6 | 12 | | |
| $\frac{1}{4000}$ n | 6 | 18 | $<1$ | 1 | 30 | 60 | | |
| $\frac{1}{8000}$ n | 30 | 45 | $<1$ | 2 | | | | |
| $\frac{1}{10000}$ n | | | 4 | 8 | | | | |
| $\frac{1}{20000}$ n | | | 15 | 25 | | | | |

Die Resultate dieser Versuche sind auf den Tabellen I, II und III zusammengestellt, die 519 Einzelversuche repräsentieren, von denen die 390 mit Nassula, die 129 mit Paramaecium caudatum ausgeführt sind.

Tabelle II.

Nassula. Stunden bis Eintritt der Lähmungsphase »auf der Stelle« bei verschiedenen Konzentrationen.

| Observationszeit | Chinin | Chinindibromid u. Monobromchinin | Dehydrochinin | $C_{19}H_{22}Cl_2N_2O_2$ |
|---|---|---|---|---|
| 1/2 Stdn. | | $\frac{1}{20\,000}$ n | | |
| 1 » | $\frac{1}{12\,500}$ n | $\frac{1}{25\,000}$ n | $\frac{1}{5000}$ n | $\frac{1}{250}$ n |
| 2 » | $\frac{1}{16\,667}$ n | $\frac{1}{33\,333}$ n | $\frac{1}{6667}$ n | $\frac{1}{333}$ n |
| 4 » | $\frac{1}{20\,000}$ n | $\frac{1}{40\,000}$ n | $\frac{1}{10\,000}$ n | $\frac{1}{333}$ n |
| 8 » | | $\frac{1}{45\,000}$ n | | |
| 21–22 » | $\frac{1}{25\,000}$ n | $\frac{1}{50\,000}$ n | $\frac{1}{11\,430}$ n | $\frac{1}{333}$ n |

Tabelle III.

Nassula, Paramaecium. Tötungsgrenze. Observationszeit 1 Tag.

| | Nassula | Paramaecium | Relativstärke |
|---|---|---|---|
| Chinin | $\frac{1}{25\,000}$ n | $\frac{1}{50\,000}$ n | 1 |
| Chinindibromid u. Monobromchinin | $\frac{1}{50\,000}$ n | $\frac{1}{80\,000}$ n | etwa 2 |
| Dehydrochinin | $\frac{1}{14\,300}$ n | $\frac{1}{26\,700}$ n | etwa 0,5 |
| $C_{19}H_{22}Cl_2N_2O_3$ | $\frac{1}{333}$ n | $\frac{1}{400}$ n | etwa 0,01 |

In Tabelle I ist eine Übersicht über die Zeit (in Minuten) bis Eintritt der Lähmungsphasen »auf der Stelle« und »ohne Bewegung« mit dem Versuchsobjekt Nassula und den in der Tabelle angegebenen Konzentrationen gegeben.

Tabelle II gibt eine Zusammenstellung der Konzentrationen für totalen Eintritt der Lähmungsphase »auf der Stelle« zu den in erster

Kolonne angeführten Observationszeiten. Bezüglich der späteren Observationszeiten (21—22 Stdn.) fallen die verschiedenen Phasen zusammen, und die angeführte Zahl gibt die Tötungsgrenze an, d. h. die schwächste Konzentration, bei welcher Tötung binnen einem Tage erfolgt.

In Tabelle III sind die Tötungsgrenzen für Nassula mit den entsprechenden für Paramaecium zusammengestellt. Man wird sehen, daß die Tötungsgrenze für Nassula bei allen Verbindungen doppelt so groß ist als für Paramaecium. Das Chinindibromid und das Monobromchinin sind mit denselben Zahlen aufgeführt. Es ergab sich nämlich, daß die Werte entweder ganz zusammenfielen oder sich sc nahe an dem Mittelwert gruppierten, daß es unmöglich war, einen reellen Unterschied zwischen ihrer quantitativen Wirkung zu ermitteln.

In Tabelle III ist weiter die relative molekulare Toxizität angegeben, indem die Tötungsgrenze bei Chinin = 1 angesetzt ist.

Was die qualitative Wirkung betrifft, kann auf die über den Chinineinfluß gegebene Beschreibung verwiesen werden, indem die drei Stoffe Chinin, Chinindibromid und Monobromchinin ein übereinstimmendes morphologisches Verhalten aufwiesen. Zu diesen Stoffen schließt sich Dehydrochinin mit dem Endstadium: bräunlich körnige Massen an, während das Endstadium bei dem Alkaloid $C_{19}H_{22}Cl_2N_2O_3$ sehr dunkle bis schwarze (ovalbikonvexe) Massen mit ziemlich scharf beibehaltenem Umriß darstellte.

Die Versuche an den Infusorienformen Nassula und Paramaecium caudatum ergaben sonach unter den gegebenen Versuchsbedingungen, daß die molekulare Toxizität des Chinindibromidbromhydrats und des Monobromchininbromhydrats sich doppelt so groß zeigte wie die des Chininchlorhydrats, während Dehydrochininchlorhydrat nur eine halb so große molekulare Toxizität wie die des Chininchlorhydrats, und das Alkaloid $C_{19}H_{22}Cl_2N_2O_3$ nur einen geringen Bruchteil der Toxizität des letzteren zeigte.

## Versuche über Hemmung des Wachstums der Bakterien.

Die hierbei verwendete Technik war die folgende:

Serien von Bouillongläsern, jedes 9 ccm enthaltend, wurden die Chininverbindungen in abnehmender Menge zugesetzt, indem man nach orientierenden Vorversuchen von einer angemessenen Stammlösung ausging, und von dieser in Serien von zwölf Bouillongläsern nach vorhergehender Auffüllung 1, 0,8, 0,6, 0,5, 0,4, 0,35, 0,3, 0,25, 0,2, 0,17, 0,13, 0,1 ccm abpipettierte, so daß die Totalmenge in den

Gläsern 10 ccm betrug. Danach wurden die Gläser mit einer Platinöse Bakterienkultur (24 stündig) geimpft und sofort im Dunkel in den Thermostat gestellt, wonach das Resultat nach ein und zwei Tagen festgestellt wurde.

Bei der Feststellung wurde immer eine scharfe Grenze beobachtet, die sich in einigen Fällen vom ersten bis zweiten Tag unverändert hielt, in der Regel waren aber die Grenzwerte hierdurch ein bis zwei Gläser vorwärts in der Reihe gelangt. Die angegebenen Werte sind die am zweiten Tage festgestellten Grenzwerte.

Es wurden Versuche an Staphylococcus aureus und B. coli com., B. pyocyaneus[1]) und B. prodigiosus[1]) angestellt.

Tabelle IV.

Staphylococcus aureus. Konzentrationen für Hemmung des Wachstums.

| | Konzentration | Relativer Wert |
|---|---|---|
| Chinin | $\frac{1}{833}$ n | 1 |
| Chinindibromid | $\frac{1}{4000}$ n | etwa 5 |
| Monobromchinin | $\frac{1}{3333}$ n | etwa 4 |
| Dehydrochinin | $\frac{1}{625}$ n | 0,75 |
| $C_{19}H_{22}Cl_2N_2O_3$ | $\frac{1}{275}$ n | 0,33 |

Durch die Versuche an Staphylococcus aureus wurden die in Tabelle IV angeführten Resultate gewonnen, deren Werte auf wiederholten kontrollierenden Messungen fußen.

Man sieht hier, daß die molekulare Toxizität der untersuchten Stoffe dieselbe Reihenfolge zeigt, wie bei den Infusorienversuchen, so daß Chinindibromid und Monobromchinin wieder die hier am stärksten wirkenden sind, und zwar mit Werten, die einander recht nahe liegen. Sie wirken gegen Staphylococcus aureus 4—5 mal so stark als das Chinin, während die Wirkung des Dehydrochinins schwächer ist als die des Chinins, und das Alkaloid $C_{19}H_{22}Cl_2N_2O_3$ eine noch weit geringere Wirkung besitzt.

Zu den in den Tabellen angeführten Versuchen wurde ein fünf

1) Die Kulturen sind vom Institut der Universität für allgemeine Pathologie gütigst überlassen.

Monate früher aus einem Parotisabzeß isolierter Stamm verwendet. Um mich davon zu überzeugen, daß dieses Resultat auch in quantitativer Beziehung einen gemeingültigen Ausdruck von dem Verhalten des Staphylococcus aureus gegen Chinin gab, untersuchte ich zugleich das wachstumhemmende Vermögen des Chininchlorhydrats gegen sieben verschiedene Stämme, die 2—5 Monate früher aus verschiedenen suppurativen Affektionen bei dem Menschen isoliert waren.

Es wurden hierdurch folgende Werte ermittelt: $^1/_{833}$, $^1/_{833}$, $^1/_{833}$, $^1/_{833}$, $\leqq {}^1/_{1000}$, $^1/_{625}$, $^1/_{625}$. Wie man ersieht, schwanken die Werte um die in der Tabelle angeführte Zahl $^1/_{833}$, was mit anderen Worten bedeutet, daß der in den Hauptversuchen verwendete Stamm einen Ausdruck von dem Verhalten dieser Bakterienform gegen Chinin unter den gegebenen Versuchsbedingungen gab. Dessen Feststellung war von Bedeutung, indem es sich nämlich zeigte, daß die verwendeten Stämme von B. coli, B. pyocyaneus und B. prodigiosus erst in weit stärkeren Konzentrationen und zwar in so starken (etwa $^1/_{200}$ n), daß genaue Messung unmöglich gemacht wurde, Hemmung des Wachstums bewirkten. Es zeigte sich in diesen Versuchen, daß die Chininverbindungen mit der Bouillon eine Fällung gaben, die in den schwächeren Konzentrationen wie eine Opaleszenz der Bouillon erschien, aber in den stärkeren eine so starke Trübe bewirkte, daß es bei direkter Beobachtung unmöglich war zu entscheiden, ob eine Entwicklung eingetreten war oder nicht, weshalb man nach zwei Tagen in frischen Bouillongläsern impfte und in der Weise untersuchte, ob die Kultur gewachsen war. Die gewonnenen Resultate müssen auch aus dem Grunde als weniger genau betrachtet werden, daß eine größere oder kleinere Menge der Chininverbindungen durch die Fällung vielleicht der Einwirkung auf die Bakterien entzogen wird, und die Konzentrationen somit schwächer als berechnet werden. Bei den mit Staphylococcus angestellten Versuchen spielte dieser Umstand keine nennenswerte Rolle, weil die Stoffe hier in weit schwächeren Konzentrationen wirkten. Die Konzentrationen (in Bruchteilen der Normallösung angegeben), bei welchen für B. pyocyaneus, B. prodigiosus und B. coli commune Hemmung des Wachstums eintrat, sind in folgender Tabelle angegeben.

| | B. pyocyaneus | B. prodigiosus | B. coli commune |
|---|---|---|---|
| Chinin | > 1 : 100 | etwa 1 : 200 | 1 : 200 |
| Chinindibromid | | > 1 : 250 | > 1 : 400 |
| Monobromchinin | | 1 : 250 | > 1 : 250 |

Bezüglich des Chininchlorhydrats, wo die Fällungen am wenigsten dentlich waren und dessen Löslichkeit die größte ist, wurde für B. coli com. durch Versuche mit vier Stämmen der gleiche Wert gefunden, und zwar $^1/_{200}$ n. Es scheint hiernach, als ob B. coli com. in dieser Beziehung etwa 4mal so resistent als Staphylococcus aureus ist, was im voraus nicht zu erwarten sei.

### Versuche an Froscheiern und Kaulquappen.

Es wurde durch diese Versuche untersucht, teils in welchen Konzentrationen die betreffenden Stoffe die Entwicklung der Eier hemmten, teils die Tötungsgrenze gegenüber Kaulquappen von verschiedenem Alter und verschiedener Größe.

Die Versuche wurden Mitte März bis Anfang Mai angestellt, und die verwendeten Eier von Rana temporaria waren teils soeben im Freien eingesammelt, teils im Dunkel unter Abkühlung aufbewahrt, um die Entwicklung vor dem erwünschten Zeitpunkte zu verhindern.

In der ersten Versuchsreihe wurde im diffusen gedämpften Tageslicht bei Zimmertemperatur in Glaskolben Serien von Eierhaufen mit je 50 Stück hingestellt, und zwar wurden alle Eier der Serien, die verglichen wurden, aus demselben großen Eierhaufen entnommen. Jede Serie umfaßte zwölf Gläser, und es wurde diegleiche Verdünnungsreihe verwendet wie in den vorigen Versuchen, indem das Gesamtvolumen von Eiern, Wasser und Chininlösung 250 ccm betrug. Zu jeder Serie wurden ein bis zwei Kontrollgläser, nur Eier und Wasser enthaltend, gefügt.

Indem man nun von Tag zu Tag die Entwicklung der Eier beobachtete, hatte man Gelegenheit folgende Observationen zu machen. Sogar in den stärksten der geprüften Konzentrationen ($^1/_{200}$ n) erblickte man beginnende Spaltungserscheinungen, die jedoch bald aufhörten, aber in den etwas schwächeren Konzentrationen schritt die Entwicklung weiter, wodurch die in Tabelle V als Stadium I bezeichnete Entwicklung erreicht wurde, und zwar ein krummer, ovaler, nierenförmiger, noch in den hellen Bestandteilen des Eies eingeschlossener Körper. In den schwächeren Konzentrationen schritt die Entwicklung noch weiter vorwärts, bis auf die als Stadium II bezeichnete Stufe. Hier beobachtete man, daß die Quappen im Laufe des dritten Tages eine Länge von 4—5 mm erlangten, wonach sie aus dem Ei herausfielen und sich auf dem Boden des Glases lagerten; ihre Bewegungen hörten dann bald auf. Im nächsten Stadium (III) traten die Quappen aus dem Ei heraus, schwammen frei umher, wurden 6—8 mm lang, starben aber dann im Laufe des fünften Tages.

In Tabelle V sind die schwächsten Konzentrationen, in Normallösungen ausgedrückt, bei welchen für die untersuchten Verbindungen die betreffenden Stadien eintraten, angegeben.

Tabelle V.

| | Stadium I | Stadium II | Stadium III |
|---|---|---|---|
| Chinin | 1:400 | 1:1250 | 1:2000 |
| Chinindibromid | 1:2000 | 1:5000 | 1:8000 |
| Monobromchinin | 1:4000 | 1:10 000 | 1:11 333 |

Es zeigt die Tabelle, daß Chinin hier wieder eine wesentlich schwächere Wirkung aufwies als Chinindibromid und Monobromchinin, die beide in den verschiedenen Stadien eine vier bis zehnmal so starke Wirkung zeigten.

Daß das Monobromchinin hier wesentlich stärker wirkend als das Chinindibromid erscheint, ist vielleicht zum Teil dadurch bedingt, daß auch in diesen Versuchen, gleichwie in den vorher erwähnten, eine Fällung erfolgte, hauptsächlich jedoch bei den stärkeren Konzentrationen.

Eine zweite Versuchsreihe wurde mit etwa 12—20 mm langen Kaulquappen angestellt. Die relative Toxizität war ungefähr dieselbe wie bei der ersten Versuchsreihe, aber die großen Quappen zeigten sich bedeutend weniger widerstandsfähig. Beispielsweise wurde gefunden, daß während in $^1/_{2000}$ n Chinin sich Quappen aus den Eiern entwickeln und bis 8 mm Länge wachsen, werden bei derselben Konzentration 12 bis 20 mm lange Quappen nach $3^3/_4$ bis 5 Stunden getötet.

Aus diesen Versuchen ergibt sich sonach, daß die hier untersuchten Chininderivate in angemessener Konzentration eine toxische Wirkung gegenüber Froscheiern und Kaulquappen besitzen. In dieser Beziehung verhalten sich die drei untersuchten Verbindungen wie das Chinin, es findet sich aber ein quantitativer Unterschied der molekularen Toxizität, indem Chinin die am wenigsten wirksame ist, Chinindibromid und Monobromchinin dagegen mehrfach stärker, so daß Monobromchinin sich in beiden Versuchsreihen wesentlich stärker wirkend zeigte, als Chinindibromid.

## Versuche an isolierten Froschherzen.

Die im folgenden erwähnten Versuche wurden mit dem nach Straub[1]) isolierten Froschherz angestellt. Die Kontraktionen des Herzens wurden auf das Kymographion aufgezeichnet, das in den meisten Versuchen mit einer Schnelligkeit von 1 Minute = $1^1/_2$ cm rotierte. Durch diese Schnelligkeit, die etwas größer als die von Straub für die Herstellung der »Silhouettenkurve« verwendete ist, erreicht man teils, daß die einzelnen Kontraktionen so dicht zusammengestellt sind, daß sie eine Silhouettenwirkung geben, teils, daß sie andererseits so weit voneinander entfernt sind, daß jede einzelne — jedenfalls unter der Lupe — sich erkennen läßt. Die Versuche wurden in den Monaten April und Mai an männlichen Temporarien ausgeführt. Als Nährsubstrat wurde sauerstoffhaltige Lockeflüssigkeit verwendet. Nach der Präparation ließ man immer das Herz 10 Minuten arbeiten, danach wurden die Ausschläge während 1 Minute aufgezeichnet. 4 Minuten später wurden die Herzbewegungen wieder aufgezeichnet, und zeigten sich die Kontraktionen unverändert, so wurde die Chininlösung in den Herztrichter eingeführt. Bei Chininchlorhydrat $^1/_{2000}$ n sah man dann die Kontraktionen des Herzens nach einigen Minuten gleichmäßig abnehmen, und nach etwa 10 Minuten war ein Stadium erlangt, wo das Herz mit langsamer Frequenz Ausschläge zeigte, die nur einen Bruchteil der normalen betrugen, d. h. das Herz war im hohen Grade gelähmt. Eine stärkere Konzentration ($^1/_{1000}$ n) bewirkte, daß die Ausschläge schnell an Größe abnahmen um entweder vollständig oder beinahe vollständig aufzuhören. Wurde die Chininlösung jetzt mit Lockes Flüssigkeit umgetauscht, so zeigte es sich, daß das Herz bei den hier erwähnten Konzentrationen wieder in Gang kam, und es konnte gelingen, die Herzaktion völlig wieder herzustellen. Das Herz war jedoch geschwächt, denn bei einer wiederholten Chininzufuhr trat die Lähmung schneller ein, als dies bei der ersten Einwirkung der Fall war.

Die durch die Versuche gewonnenen Resultate sind auf Tabelle VI zusammengestellt, wo bei den verschiedenen Konzentrationen die Zeit in Minuten bis zum Eintritt der Lähmung angegeben ist. Die Observationszeit war hier 15 Minuten, indem es sich zeigte, daß eine starke Lähmung sich entweder binnen dieser Zeit entwickelte (bei Chinin sogar nach 5 Minuten) oder überhaupt nicht eintrat.

1) W. Straub, Biochem. Zeitschr. Bd. 28, S. 392, 1910. Siehe auch Frühner, E. Abderhaldens Handb. der biochemischen Arbeitsmethoden V, 1, S. 97.

Tabelle VI.

Froschherz. Eintritt totaler Lähmung nach Minuten.

| Konzentration (n) | 1 : 800 | 1 : 1000 | 1 : 1250 | 1 : 1667 | 1 : 2000 | 1 : 2500 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Chinin | $^3/_4$ | 1 | $2^1/_4$ | 5 | — | — |
| Chinindibromid | — | — | — | — | $5^3/_4$ | 11 |
| Monobromchinin | — | — | — | — | 6 | 13 |

Die Tabelle zeigt, daß Chinindibromid und Monobromchinin totale Lähmung des Froschherzens bei schwächeren Konzentrationen als das Chinin hervorrufen.

In einer anderen Versuchsreihe wurden die geringsten Konzentrationen, die eine nachweisliche Wirkung auf das Herz ausüben, festgestellt. Hier zeigten die verschiedenen Verbindungen nur einen geringen Unterschied. Die gefundenen Konzentrationen waren:

| | |
|---|---|
| Chinin | $^1/_{20000}$ n |
| Chinindibromid | $^1/_{20000}$ n |
| Monobromchinin | $^1/_{25000}$ n |

## Antipyreseversuche an Kaninchen.

Die bei diesen Versuchen verwendete Technik ist wesentlich die von Kiliani[1]) angegebene. Das pyrogene Agens wurde in der Weise hergestellt, daß eine etwa 3 Monate alte, bei 35° C gewachsene Coli-Bouillonkultur durch Berkefeld und Pukal-Kerzen filtriert wurde, wonach die Bakterienkörper abgeschabt und mit Glyzerin ausgerieben, sowie in einer geringen Menge des Filtrates emulgiert und bis 100° $^1/_4$ Stunde erwärmt wurden. Es wurde dann um der Haltbarkeit willen $^1/_2$% Phenol zugefügt. Zur Erzeugung von Fieber wurden nun hiervon 0,4 ccm Emulsion (aus dem Abschabsel) + 2 ccm Filtrat pro 1000 g Kaninchengewicht subkutan injiziert.

In einer zweiten Versuchsreihe wurde das pyrogene Agens auf die Weise gewonnen, daß schräges Agar in Rouxschen Kolben mit Coli geimpft wurde. Nach 35° C während drei bis vier Tagen wurden die Colibakterien abgeschabt, in 0,85% NaCl unter Versetzung mit $^1/_2$% Phenol emulgiert und bis 100° (kochendes Wasserbad) 15 Minuten erwärmt. Die Emulsion wurde auf ihren ungefähren Bakterien-

1) Kiliani, Pharmakologische Wertbestimmung der technischen Fiebermittel. Arch. intern. de Pharmac. et de Thérap. XX, S. 333, 1910.

gehalt standardisiert, indem sie durch Pelluziditätsprüfung mit einer Coliemulsion verglichen wurde, deren Bakteriengehalt im voraus ad mod. Wright festgestellt war.

Die Emulsion wurde dann bis auf eine Stammemulsion von 50000 Mill. pro ccm verdünnt. Aus dieser wurde mittels des früher gewonnenen Filtrates eine Emulsion von 10000 Mill. pro ccm hergestellt, mit welcher in einer Reihe von Versuchen die Kaninchen subkutan injiziert wurden. Es ergab sich, daß eine Dosis von 2500 bis 10000 Mill. pro 1000 g Kaninchen die besten Resultate gab, die sich mit den nach Kilianis Methode gewonnenen durchaus messen konnten. Nach einigen orientierenden Vorversuchen wurde gewählt, die pyrogene Injektion immer etwa 10—11 Uhr p. m. zu geben, wonach die eingetretene Temperaturerhöhung am nächsten Vormittag etwa 9 Uhr a. m., d. h. etwa 11 Stunden später, gemessen wurde. Die Temperaturerhöhung wurde als Differenz zwischen der Temperatur am nächsten Vormittag und derjenigen am vorigen Abend unmittelbar von der Injektion bestimmt. Weil die Vormittagstemperatur des Kaninchens durchgehends einige Zehntel Grade niedriger als die Abendtemperatur ist — wovon ich mich durch mehrere Messungen überzeugt habe — wird die Differenz zwischen der »normalen« Abendtemperatur und der künstlich erhöhten Vormittagstemperatur vielmehr einen zu niedrigen als einen zu hohen Ausdruck von dem durch das pyrogene Agens verursachten Effekt geben.

Anm.: Die Temperaturmessungen wurden rektal und immer in derselben Tiefe vorgenommen. Da das Ergebnis der Temperaturmessung im hohen Grade von dem benutzten Verfahren abhängig ist, will ich das von mir benutzte erwähnen. Die Unterextremitäten des Kaninchens werden an das Becken fest fixiert, indem man dieses mit einer breiten Binde umwickelt, so daß die Analöffnung zugänglich ist, aber übrigens nur das feste Becken umwunden wird, so daß das weiche Abdomen frei bleibt und nicht gedrückt wird. Hierdurch erreicht man, den erforderlichen Widerstand gegen die plötzlichen und sehr kräftigen Bewegungen leisten zu können, die das Kaninchen geneigt ist mit seinen Unterextremitäten vorzunehmen. Man läßt jetzt das Kaninchen schwach gekrümmt in dem einen Arm ruhen, während man mit der anderen Hand das Thermometer einführt, indem man keinen Augenblick die Passage forciert. Hinderlich an dieser können Fäcalia und die dieselben umschließenden Teile des Rektum sein. Man soll deshalb vor dem Einführen des Thermometers durch auswendigen Druck an dem unteren Teil des Rektum die hier angehäuften Fäcalia beseitigen, wie man sich auch davon überzeugen muß, daß das Thermometer nicht von weichen Fäkalmassen umschlossen ist. Jede, auch die kleinste Läsion der Schleimhaut des Rektum muß man vermeiden, da eine solche große Temperaturerniedrigungen verursachen kann. Aus demselben Grunde soll man sich auch bemühen, jede Erregung des Tieres zu

vermeiden. Übrigens gewöhnen sich die meisten Kaninchen ziemlich bald an die Temperaturmessungen, weshalb es von Bedeutung ist, im Laufe der letzten Tage vor dem Versuche dieses Angewöhnen vorzunehmen; man sichert sich hierdurch weit zuverlässigere Resultate. Daß man das Thermometer weit ins Rektum und immer in derselben Höhe einführen muß, wird in einer großen Anzahl von den Arbeiten betont, in denen die Temperatur des Kaninchens besprochen wird. In der ersten Reihe der von mir angestellten Versuche führte ich das Thermometer in der Tiefe von $13^1/_2$ cm ein, aber sah hierbei mehrmals, daß die abgelesene Temperatur 0,3 bis 0,45° divergieren konnte, je nachdem das Thermometer mehr aufwärts zeigte oder nicht. Ich ging deshalb dazu über, das Thermometer nur 12 cm einzuführen, wodurch diese Unregelmäßigkeit wegfiel (indem man hier nur ganz ausnahmsweise einen Unterschied von 0,2° beobachten konnte). Die Temperaturen, die ich durch Messung 10 bis 11 Uhr p. m. bei insgesamt 29 Kaninchen feststellte, waren in der Tiefe von 12 cm 39° (38,5—39,9°), was also als die Normaltemperatur des Kaninchens zu dieser Tageszeit unter den gegebenen Verhältnissen zu betrachten ist.

Aus einem Vergleich zwischen den Resultaten, die ich durch Verwendung der von Kiliani angegebenen Methode gewann, und den nach der hier angegebenen (standardisierte, getötete Bakterienemulsion, 2500—10000 Mill. pro ccm) gewonnenen ergab sich, daß die beiden Versuchsreihen sehr nahe aneinanderliegende Resultate gaben, indem eine Temperaturerhöhung von $\geqq 1°$ in bzw. 12 von 16 und 11 von 13 Versuchen erreicht wurde. Kontrollmessungen haben gezeigt, daß 10—11 Stunden nach der Injektion das »Fieberplateau« erreicht ist und während der darauffolgenden Stunden sich ziemlich konstant hält. Vor der Eingabe der zu untersuchenden Stoffe hatte man sich durch wiederholte Messungen davon überzeugt, daß die Temperatur sich unverändert hielt.

Zur Untersuchung kamen Chinindibromid, Monobromchinin und Dehydrochinin, deren antipyretische Wirkung mit der des Chinins verglichen wurde. Es wurden 29 Versuche an Kaninchen von 2 bis 3 kg Gewicht angestellt. Der betreffende Stoff wurde, in etwa 50 ccm Wasser gelöst, durch Sonde in den Ventrikel eingeführt. Hiernach wurde die Temperatur zu Anfang jeder Stunde und später jede $1^1/_2$ bis 2 Stunden gemessen. Nach orientierenden Vorversuchen wurde nun von den Chininverbindungen $^1/_{10000}$, $^1/_{5000}$, $^1/_{3333}$, $^1/_{2500}$ Grammmolekül pro Kilogramm Tiergewicht gegeben. Die Versuche ergaben nun, daß die Verbindungen ungefähr denselben Effekt aufwiesen, indem immer bei $^1/_{3333}$ und $^1/_{2500}$ Mol pro Kilogramm eine deutliche und beträchtliche Temperaturerniedrigung eintrat, und zwar binnen 1 Stunde bzw. 0,75—1,35° ($^1/_{3333}$) und 1,2—2,2° ($^1/_{2500}$), binnen 2 Stunden 1,1—1,5° ($^1/_{3333}$) und 1,3—1,9° ($^1/_{2500}$), während $^1/_{5000}$ an der Grenze lag.

Es wurden nämlich hier Werte gefunden, die an den beiden Seiten der in den Kontrollversuchen ermittelten Grenzwerte lagen, wenn auch die Mehrzahl eine unzweifelhaft antipyretische Wirkung aufwies. Es verdient Aufmerksamkeit, daß für Chinindibromid die kleinste tödliche Gabe (siehe Tabelle VIII) nur das 5fache des Grenzwertes für antipyretische Wirkung beträgt. Die antipyretisch wirkenden Gaben scheinen hiernach an den toxischen recht nahe zu liegen.

Was den Verlauf der Antipyrese, d. h. die Form der Kurve betrifft, so war die Temperaturerniedrigung schon nach 1 Stunde erheblich. Nach etwa 3 (2—4) Stunden wurde der niedrigste Punkt der Kurve erlangt, danach steigt die Temperaturkurve langsam, so daß die Temperatur etwa 12 Stunden nach Eingabe des antipyretisch wirkenden Stoffes in den meisten Fällen dasselbe oder sogar ein höheres Temperaturniveau erreicht hatte als vor der Einleitung der Antipyrese.

Während Chinin, Chinindibromid und Monobromchinin hier ein übereinstimmendes Bild aufwiesen, schien Dehydrochinin hiervon etwas abzuweichen, indem die Temperaturabnahme schon nach 1 bis 2 Stunden maximal war, wonach ein gleichmäßiges Steigen der Temperatur erfolgte, bis das vorige Niveau erreicht war.

Die Versuche haben also gezeigt, daß Chinindibromid, Monobromchinin und Dehydrochinin antipyretische Wirkungen besitzen. Die erforderlichen Gaben (als Grammoleküle berechnet) sind dieselben für die drei genannten Stoffe und für das Chinin.

## Über die Einwirkung der Chininverbindungen auf den N-Stoffwechsel.

Als Versuchstiere wurden bunte, zahme Ratten benutzt. Zur Aufsammlung des Harns und der Fäces wurde die von Henriques und Hansen[1]) angegebene Methode, wie sie, hier im Institut weiter ausgearbeitet, in Gregersens[2]) Arbeit beschrieben ist, verwendet. Da ich im ganzen diese Versuchstechnik benutzte, auch mit Bezug auf die Zusammensetzung und Bereitung des Futters usw., kann ich, um unnötige Wiederholungen zu vermeiden, auf die in Gregersens Arbeit enthaltene, eingehende Beschreibung derselben verweisen und soll mich auf einzelne Bemerkungen beschränken.

---

1) Henriques und Hansen, Zeitschr. f. physiol. Chemie 1905, Bd. 43, S. 418.

2) J. P. Gregersen, Zeitschr. f. physiol. Chemie 1911, Bd. 71, S. 49.

Zu den Versuchen wurden stets männliche Ratten vom Gewicht 142—207 g (durchschnittlich 167 g) verwendet.

Das Futter hatte folgende Zusammensetzung: Fett 44,5, Fleischpulver 20, Zellulose 5, Zucker 25, Salze 5,5, und zwar Dinatriumphosphat 2, Natriumchlorid 0,75, Kaliumchlorid 0,75, Kalziumchlorid 0,50, Natriumbikarbonat 1,00, Magnesiumoxyd 0,40, Eisensulfat 0,10.

Das Futter wurde vormittags auf einmal gegeben. Wenn N-Gleichgewicht erreicht war, wurde dem Futter die Chininmenge zugefügt, die man in dem betreffenden Versuch zu geben wünschte. Das Chinin wurde dem Futter in der Weise zugegeben, daß die Chininmenge abgewogen und mit der Futterration des Tages in einen Futterkloß zusammengeknetet wurde, der den Tieren vorgelegt wurde. Sie warfen sich über denselben und fraßen ihn auf, wenn die Chininmenge nur gering war; wo diese aber eine beträchtlichere war, und wo die Versuche in zwei Perioden mit zweitägiger Eingabe ausgeführt wurden, gelang es bei weitem nicht in allen Fällen die Tiere zum Auffressen zu bewegen, wenn auch die Tagesrationen in zwei Hälften geteilt wurden. Bezüglich der Einzelheiten in dieser Beziehung wird auf die in der Tabelle VII aufgeführten Versuche verwiesen.

In den Versuchen I—III bekommen drei Ratten, nachdem sie in N-Gleichgewicht gebracht worden sind, in einer Periode von zwei Tagen je einen der folgenden Stoffe: Chinin (I), Chinindibromid (II), und Monobromchinin (III) in folgenden Mengen: I-0,0097 g, II-0,0161 g, III-0,0131 g = $^1/_{5770}$ Mol pro Kilogramm Tiergewicht = etwa $^1/_{10}$ Dosis minima letalis. Alle drei Tiere fraßen ganz auf. Wie man ersieht, wurde das Gleichgewicht in keinem dieser Fälle bei diesen Dosen beeinflußt. Da diese Versuche bei Werten, wo im voraus ein deutlicher Ausschlag zu erwarten war, ein negatives Resultat gaben, wurde versucht, für das Chinin die zwei-, vier- und achtfache Dosis zu geben.

Nr. IV, die die doppelte Dosis ($^1/_{2885}$ Mol pro Kilogramm Tiergewicht = etwa $^1/_5$ Dosis minima letalis) bekam, fraß dieselbe auf. In der ersten Nachperiode war die Freßlust ein wenig herabgesetzt; die Ratte fraß jedoch auf. Es wurde keine Verminderung der Stickstoffausscheidung beobachtet. Nr. V gelang es nicht zum Auffressen zu bewegen, auch nicht Nr. VI. Dieser Versuch zeigt einige N-Retention, aber bei einer besonders großen Chinindosis, einer so großen, daß es höchst wahrscheinlich ist, daß die toxische Wirkung des Stoffes hier eine durchgreifende Rolle gespielt hat. Ferner hat das Tier nicht aufgefressen, so daß das Resultat, die N-Retention, hier mit größtem Vorbehalt angenommen werden muß.

**Tabelle VII.**

| | Datum | Gewicht des Tieres | Dauer d. Periode in Tagen | Futter g | Futter mg N | mg N pro die Harn | mg N pro die Fäces | mg N pro die Harn + Fäces | Bilanz p. d. mg N | Anmerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| I | 7. X. | 139 | 2 | 5,5 | 149 | 131 | 20 | 152 | — 3 | *) 11.—12. X. |
| | 9. X. | 139 | 2 | 5,5 | 149 | 118 | 17 | 135 | + 14 | + 0,0097 g |
| | 11. X. | 141 | 2*) | 5,5 | 150 | 129 | 17 | 147 | + 3 | Chininchlor- |
| | 13. X. | 141 | 3 | 5,48 | 149 | 128 | 24 | 152 | — 3 | hydrat |
| | 16. X. | 140 | 2 | 5,50 | 149 | 131 | 19 | 150 | — 1 | $=^1/_{5770}$ Mol p.kg |
| II | 5. X. | 131 | 2 | 5,5 | 149 | 141 | 12 | 152 | — 3 | |
| | 7. X. | 135 | 2 | 5,5 | 149 | 133 | 22 | 154 | — 5 | *) 11.—12. X. |
| | 9. X. | 135 | 2 | 5,5 | 149 | 128 | 15 | 143 | + 6 | + 0,0161 g |
| | 11. X. | 137 | 2*) | 5,48 | 149 | 139 | 14 | 153 | — 4 | Chinindibromid- |
| | 13. X. | 137 | 3 | 5,43 | 147 | 125 | 13 | 139 | + 9 | bromhydrat |
| | 16. X. | 142 | 2 | 5,48 | 149 | 139 | 12 | 151 | — 3 | $=^1/_{5770}$ Mol p.kg |
| III | 7. X. | 121 | 2 | 5,5 | 149 | 121 | 12 | 134 | + 15 | *) 11.—12. X. |
| | 9. X. | 125 | 2 | 5,5 | 149 | 126 | 19 | 145 | + 4 | + 0,0131 g |
| | 11. X. | 128 | 2*) | 5,48 | 149 | 118 | 27 | 145 | + 4 | Monobromchi- |
| | 13. X. | 127 | 3 | 5,46 | 148 | 107 | 18 | 125 | + 23 | ninbromhydrat |
| | 16. X. | 126 | 2 | 5,5 | 149 | 100 | 23 | 124 | + 25 | $=^1/_{5770}$ Mol p.kg |
| IV | 16. X. | 153 | 3 | 5,99 | 162 | 149 | 19 | 168 | — 6 | *) 21.—22. X. |
| | 19. X. | 151 | 2 | 6,00 | 163 | 148 | 17 | 165 | — 2 | + 0,021 g |
| | 21. X. | 151 | 2*) | 5,99 | 164 | 161 | 17 | 178 | — 14 | Chininchlor- |
| | 23. X. | 152 | 2 | 5,95 | 161 | 154 | 23 | 174 | — 13 | hydrat |
| | 25. X. | 150 | 2 | 6,00 | 163 | 147 | 29 | 176 | — 14 | $=^1/_{2885}$ Mol p.kg |
| V | 16. X. | 160 | 3 | 5,99 | 162 | 154 | 21 | 175 | — 12 | *) 21.—22. X. |
| | 19. X. | 155 | 2 | 6,00 | 163 | 151 | 17 | 168 | — 5 | + 0,038 g |
| | 21. X. | 159 | 2*) | 5,265 | 145 | 132 | 16 | 158 | — 13 | Chininchlor- hydrat |
| | 23. X. | 153 | 2 | 5,95 | 161 | 141 | 26 | 167 | — 6 | $=^1/_{1443}$ Mol p.kg |
| VI | 16. X. | 168 | 3 | 5,97 | 162 | 151 | 20 | 170 | — 9 | *) 21.—22. X. |
| | 19. X. | 167 | 2 | 5,99 | 162 | 153 | 20 | 173 | — 11 | + 0,078 g |
| | 21. X. | 167 | 2*) | 5,115 | 145 | 112 | 14 | 126 | + 19 | Chininchlor- |
| | 23. X. | 164 | 2 | 5,94 | 161 | 169 | 30 | 199 | — 39 | hydrat |
| | 25. X. | 169 | 2 | 5,99 | 162 | 151 | 26 | 188 | — 15 | $=^1/_{721}$ Mol p. kg |
| IX | 11. XI. | 164 | 3 | 7 | 191 | 168 | 34 | 202 | — 11 | *) 20.—23. XI. |
| | 14. XI. | 163 | 2 | 7 | 191 | 147 | 30 | 177 | + 16 | + 0,0114 g |
| | 16. XI. | 164 | 2 | 6,99 | 191 | 153 | 30 | 183 | + 8 | Chininchlor- |
| | 18. XI. | 164 | 2 | 7 | 191 | 142 | 41 | 183 | + 8 | hydrat |
| | 20. XI. | 165 | 2*) | 7 | 192 | 141 | 48 | 189 | + 3 | $=^1/_{5770}$ Mol p. kg |

| | Datum | Gewicht des Tieres | Dauer d. Periode in Tagen | Futter g | Futter mg N | mg N pro die: Harn | mg N pro die: Fäces | mg N pro die: Harn + Fäces | Bilanz p. d. mg N | Anmerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| X | 9. XI. | 168 | 2 | 7 | 191 | 144 | 28 | 173 | + 18 | |
| | 11. XI. | 169 | 3 | 7 | 191 | 164 | 24 | 188 | + 4 | *) 20.—23. XI. |
| | 14. XI. | 169 | 2 | 7 | 191 | 168 | 33 | 201 | — 10 | + 0,0117 g |
| | 16. XI. | 168 | 2 | 6,99 | 191 | 171 | 29 | 201 | — 10 | Chininchlorhydrat |
| | 18. XI. | 169 | 2 | 7 | 191 | 167 | 21 | 188 | + 4 | = $^1/_{5770}$ Mol |
| | 20. XI. | 170 | 2*) | 7 | 192 | 158 | 43 | 201 | — 9 | pro kg |
| | 22. XI. | 169 | 2*) | 7 | 192 | 162 | 53 | 215 | — 23 | |
| | 24. XI. | 168 | 3 | 7 | 191 | 140 | 40 | 180 | + 11 | |

Im Versuch IX ging man deshalb wieder zu den ursprünglichen Dosen ($^1/_{5770}$ Mol pro Kilogramm Tiergewicht) über, aber mit geteilten Rationen, Vor- und Nachmittag, und in zwei zweitägigen Perioden. Auch hier gelang es nicht den Versuch über die erste Periode hinaus, die auch in diesem Versuch keine Verminderung des N-Umsatzes aufwies, durchzuführen. Da es sich deshalb unmöglich zeigte, an vier aufeinander folgenden Tagen die Eingabe der geteilten Rationen durchzuführen, ging man im Versuch X dazu über in zwei zweitägigen Perioden die ganze Ration auf einmal zu geben, um durch diese viertägige Chinineingabe den erwarteten Ausschlag möglich zu erhalten. Es gelang diesen Versuch durchzuführen. Es wurde indessen weder in den Chininperioden noch in den Nachperioden eine Verminderung der N-Ausscheidung gefunden.

Schließlich wurde in einem Versuche zwei Tage nacheinander $^1/_{1443}$ Mole pro Kilogramm Tiergewicht = etwa $^2/_5$ Dosis minima letalis subkutan eingegeben, während die Futterration unverändert blieb. Hierdurch wurde aber die Freßlust der Ratte in so hohem Grade beeinflußt, daß der Versuch wertlos wurde.

Wenn man die hier mitgeteilten Versuche zusammenhält, ersieht man, daß es nicht gelang weder durch Eingabe von Chinin noch von Chinindibromid oder Monobromchinin den N-Stoffwechsel der Ratten in nachweisbarem Grade zu beeinflussen, sogar nicht bei Chininmengen, die, wie man vermuten muß, nahe an den schwer toxischen Dosen liegen.

Meines Wissens sind solche Chininversuche nicht früher mit Ratten angestellt worden. Meine an diesen Tieren gewonnenen ganz negativen Resultate stehen im stärksten Gegensatz zu den Ergebnissen,

welche eine Reihe verschiedener Forscher (Unruh, Kerner, Schultze, v. Boeck, Jansen, Prior, Livierato, Kumagawa, Venediger, v. Norden und Zuntz) aus Versuchen an anderen Tieren — besonders Hunden — und Menschen erhalten haben, indem sie eine Verminderung der Stickstoffausscheidung nach Chinin observierten. Es ist nicht unwahrscheinlich, daß diese Nichtübereinstimmung mit dem relativ größeren Stoffumsatz bei kleineren Tieren in Verbindung steht.

Im Anschluß an diese Stoffwechselversuche wurden einige Toxizitätsversuche an Ratten angestellt.

Zu diesen Versuchen wurde derselbe Stamm von Ratten gewählt, wie in den vorigen Stoffwechselversuchen. Die Chininverbindungen, deren Toxizität zu prüfen war, wurden in einem Quantum Flüssigkeit, das nicht 10 ccm überstieg, gelöst (oder suspendiert) an dem Rücken subkuten injiziert. Die Versuche ergaben, daß die tödliche Dosis des Chinins um $^1/_{500}$ Mol pro Kilogramm Tiergewicht liegt, indem der Tod in einem Falle nach 9 Stunden eintrat (die Sektion ergab jedoch, daß dieses Tier Abszesse in der rechten Lunge hatte, was vielleicht seine Resistenz gegen die toxische Wirkung des Chinins vermindert hat), in einem anderen Falle nach 26—32 Stunden, während zwei Tiere, die dieselbe Dosis bekamen, lebten; das eine von diesen letzteren zeigte (am fünften Tage) an der Injektionsstelle ein graufarbiges, wie gekochtes Aussehen des Gewebes, das andere (am achten Tage) eine Nekrose von der Größe eines Zweimarkstückes.

Während die Löslichkeit des Chinins ermöglichte, daß die erforderliche Menge sich in 10 ccm lösen ließ, war dies mit Chinindibromid und Monobromchinin nicht der Fall. Da man dieses Quantum Flüssigkeit im wesentlichen Grade zu überschreiten nicht wünschte, mußte hier ein Teil als Emulsion gegeben werden, indem man es möglicht fein ausrieb. Es gelang nicht hierdurch — sogar bei der Menge $^1/_{250}$ Mol pro Kilogramm Tier — die Tiere zu töten, obwohl man deutliche Wirkungen verspürte. Am ersten Tage fraßen sie kaum, sahen sehr geschwächt aus, saßen still da mit geschlossenen Augen und zerzaustem Aussehen, aber schon am zweiten Tage erholten sie sich und fraßen ziemlich gut, und am dritten Tage hatten sie ein natürliches Aussehen wiedergewonnen. Sie verloren jedoch währenddessen alle beträchtlich an Gewicht. Ähnliche Erscheinungen wurden bei $^1/_{500}$ und $^1/_{1000}$ Mol pro Kilogramm Tier observiert, obwohl in weniger merkbarem Grade.

Die hier eingegebenen Dosen ($^1/_{250}$ Mol = 2,35 — 2,73 g pro Kilogramm Tiergewicht) sind so groß, daß man den Eindruck bekommt,

daß diese Stoffe gegen Ratten nicht besonders toxisch sind. Doch muß bemerkt werden, daß die Stoffe wegen teilweise fehlender Resorption nicht in den hier angeführten Gaben zur Wirkung gelangt sind. Durch die drei bis fünf Tage nach der Injektion vorgenommene Sektion wurde nämlich festgestellt, daß sich im subkutanen Gewebe an dem Rücken ein großer Hohlraum gebildet hatte, dessen Wände ein grauliches, gleich wie gekochtes Aussehen hatte, und in welchem sich weißgraue, körnige Massen, d. h. nicht resorbiertes Chinindibromid und Monobromchinin, fanden.

Wenn die Sektion zu einem späteren Zeitpunkt (12.—15. Tag) vorgenommen wurde, konnte man diese Massen nicht mehr nachweisen, aber es fand sich dann ausgebreitete Nekrose (von der Größe einer Kinderhand) mit größerem oder kleinerem Substanzverlust der Haut.

Wir haben in diesen Erscheinungen bei den drei Stoffen gleichartige Verhältnisse in qualitativer Beziehung gefunden, und zwar, daß sie schwerlich resobiert werden und eine beträchtliche lokale Reizung an der Applikationsstelle verursachen, welche beiden Eigenschaften beträchtlich merkbarer bei Chinindibromid und Monobromchinin waren als bei Chinin. Hiermit steht es gewiß in Verbindung, daß, während die letale Dosis, die ich für Chinin ermittelte, um 0,79 g = $^1/_{500}$ Mol pro Kilogramm Tiergewicht liegt, sich dieselbe für Chinindibromid und Monobromchinin nicht endgültig feststellen ließ, da diese beiden Stoffe bei subkutaner Injektion nicht in den angegebenen Mengen zu vollständiger Wirkung gelangten. Um womöglich unzweideutigere Resultate zu gewinnen, ging man deshalb dazu über, Toxizitätsversuche an Kaninchen, denen man die betreffenden Stoffe per os zuführen konnte, anzustellen.

### Toxizitätsversuche an Kaninchen.

Diese Versuche wurden mit Chininchlorhydrat und Chinindibromidbromhydrat in der Weise angestellt, daß der Stoff, in bis auf 100 ccm Wasser gelöst, mittels Sonde in den Ventrikel eingeführt wurde. Was das Chinindibromidbromhydrat betrifft, gelang es, den Stoff in etwa 100 ccm Wasser zu lösen, indem man denselben erst ausrieb und dann die Lösung bis auf 39° C erwärmte; er wurde dann gegeben, ehe er abgekühlt war.

Die Ergebnisse der Versuche sind in Tabelle VIII zusammengestellt. Man ersieht aus derselben, daß die Dosis min. let. für Chininchlorhydrat auf 0,79 g = etwa $^1/_{500}$ Mol pro Kilogramm Tier festgestellt ist, während ein Tier (Nr. 3), welches 0,66 g = $^1/_{600}$ Mol pro

Kilogramm bekommt, lebt. Das Tier war am siebenten Tag lebhaft, fraß gut, wog 1780 g, aber der Harn enthielt Eiweiß. Durch die Sektion wurde makroskopisch nichts Abnormes gefunden, wie auch die Nieren (siehe nachstehend) keine deutlichen pathologischen Verhältnisse aufwiesen. Man wird ersehen, daß die von mir ermittelten Werte denjenigen gut entsprechen, die von Hunt[1]) angegeben werden, der die Dosis min. let. = 0,80 g pro Kilogramm Tiergewicht gefunden hat.

Tabelle VIII.

Toxizitätsversuche an Kaninchen.

| | Gewicht des Tieres | | Eingabe pro Kilogramm Tier | | | Eiweiß im Harn |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | c g | Mol | | |
| 1 | 1950 | Chininchlor-hydrat | 99,3 | $^1/_{400}$ | starb nach $< 1^1/_2{}^h$ | |
| 2 | 1930 | | 79,4 | $^1/_{500}$ | starb nach 5—10[h] | |
| 3 | 2030 | | 66,2 | $^1/_{600}$ | lebt | + |
| 4 | 1620 | | 39,7 | $^1/_{1000}$ | lebt | — |
| 5 | 1350 | | 26,5 | $^1/_{1500}$ | lebt | — |
| 6 | 1610 | Chinin-dibromid-bromhydrat | 170 | $^1/_{400}$ | starb nach 7 Tagen | + |
| 7 | 1260 | | 170 | $^1/_{400}$ | starb nach $< 2^h$ | |
| 8 | 1880 | | 136,4 | $^1/_{500}$ | starb nach 1-2 Tagen | + |
| 9 | 1870 | | 113,6 | $^1/_{600}$ | starb nach $2^1/_4$ Tagen | + |
| 10 | 1250 | | 90,9 | $^1/_{750}$ | lebt | + |
| 11 | 1180 | | 68,2 | $^1/_{1000}$ | lebt | + |
| 12 | 1250 | | 45,4 | $^1/_{1500}$ | lebt | — |
| 13 | 1720 | | 34,1 | $^1/_{2000}$ | lebt | — |

Was Chinindibromid betrifft, wurden die in der Tabelle angegebenen Resultate ermittelt. Man sieht hier, daß die Dosis min. let. um 1,136 g = $^1/_{600}$ Mol pro Kilogramm Tiergewicht angesetzt werden muß, während eine Dosis von $^1/_{750}$ Mol (Nr. 10) binnen neun Tagen nicht tödlich wirkte. Das Tier war am neunten Tag anscheinend frisch, und während das Gewicht am fünften Tage nur 1100 g betrug, hatte dasselbe nun 1250 g, das gleiche Gewicht wie am Anfang des Versuches, erreicht. Bei der Untersuchung des Harns gab dieser die beiden ersten Tage keine Eiweißreaktion nach Heller, danach vom dritten bis neunten Tag eine mittelstarke Eiweißreaktion, die jedoch während der letzten Tage etwas abnehmend erschien. Das Mikroskopieren des Harns ergab spärliche Zylinder, aber keine roten Blutkörperchen. Nach dem Tode konnte man keine pathologischen,

1) a. a. O.

makroskopischen Veränderungen der Organe erkennen, wie man auch bei der mikroskopischen Untersuchung von Nierenschnitten keine deutlichen pathologischen Veränderungen beobachten konnte. In ähnlicher Weise verhielt sich das Kaninchen Nr. 11, jedoch mit dem Unterschied, daß die Albuminurie bei demselben erst am vierten Tage erschien. Sein Gewicht war am fünften Tage 1110 g, am neunten Tage 1200 g, somit reichlich das Anfangsgewicht.

Übrigens ist hier ein Verhältnis, das eine besondere Besprechung erfordert. Man ersieht aus der Tabelle, daß das Kaninchen Nr. 6, das $^1/_{400}$ Grammolekül pro Kilogramm bekam, erst nach sieben Tagen starb; es ist anzunehmen, daß dasselbe am siebenten Tage einer Affektion der Nieren erlegen ist. Das Tier bekam nämlich am zweiten Tage Albuminurie (Mikroskopisch: Zylinder, keine Erythrocyten), aber danach am dritten bis fünften Tage Anurie, und bei der Sektion fand man die Nieren vergrößert, von der stark gespannten Kapsel umschlossen. Auf der Schnittfläche erschien das Parenchym prominierend, mit einer besonderen Zeichnung, indem die Rindensubstanz wie eine breite, bleiche Zone erschien, die zu den hyperämischen Pyramiden einen starken Gegensatz bildete. Es ergab sich weiter, daß die bleiche Farbe der Rindensubstanz von einer Reihe von dicht gestellten, radiären Streifen herrührte, die bei dem Schneiden unter dem Messer schrieen. Die mikroskopische und chemische Untersuchung ergab, daß diese Streifen davon herrührten, daß die hinauf- und herabsteigenden Schenkel der Henleschen Schleifen von einer kristallinischen Salzmasse, kohlensaurem Kalk, ganz ausgefüllt und dilatiert waren.

Ein ähnliches Bild wurde auch bei einigen anderen Versuchstieren beobachtet, die sehr beträchtliche Mengen von Chinindibromid bekommen hatten (z. B. bei einem Kaninchen, das $^1/_{500}$ Mol pro Kilogramm bekam, wovon der größte Teil bei dem Eingießen aufgelöst war). Hier wurden bei Tötung am sechsten Tage ähnliche Kalkablagerungen in den Nieren gefunden, obwohl in weit geringerem Grade. Dieses Tier zeigte auch eine andere Erscheinung, die in mehreren Fällen, wo das Chininbromid bei dem Eingießen in den Ventrikel nicht ganz gelöst gewesen war, beobachtet wurde, und zwar, daß die festen Partikel in dem Ventrikel eine fleckenweise Nekrose der Schleimhaut mit darauffolgenden Blutaustritten veranlaßt hatten. Wo dies der Fall war, starben die Tiere nicht, wenn sie auch die tödliche Dosis bekamen. Die Ursache ist gewiß darin zu suchen, daß die ungelösten Partikel nicht an der momentanen Wirkung des gelösten Stoffes teilnahmen. Hierdurch erklärt sich gewiß auch, daß

Chinindibromid und Monobromchinin in den angeführten Rattenversuchen im Gegensatz zu Chinin bei den verwendeten Dosen nicht tödlich wirkten.

Wir haben in den hier erwähnten Kaninchenversuchen gefunden, daß Chinindibromid fast die gleiche molekulare tödliche Dosis ($^1/_{600}$ Mol) hat wie Chinin ($^1/_{500}$), daß aber die Tiere beträchtlich später starben als bei Chinin. Wir sahen weiter, daß unter den gegebenen Verhältnissen bei dem erstgenannten Stoffe erhebliche Kalkablagerungen in den Nieren erfolgten. Man konnte hiernach erwarten, daß auch die kleineren — nicht tödlichen — Dosen von Chinindibromid eine ähnliche schädliche Wirkung auf die Nieren aufweisen konnten. Dies scheint indessen nicht der Fall zu sein. Eine mikroskopische Untersuchung der Nieren der Kaninchen Nr. 10 und 11 — nachdem die Tiere am neunten Tage getötet worden waren — zeigte nämlich keine deutlichen pathologischen Veränderungen, besonders sogar nicht die geringste Spur von Kalkablagerungen. Die Kaninchenversuche 4—5 und 12—13 sind angestellt, um zu ermitteln, bei welcher Dosis pro Kilogramm Tiergewicht die Albuminurie eintrat. Es ergab sich, daß keines der vier Tiere Albuminurie bekam (Observationszeit acht Tage), wie auch in dem Harn keine pathologischen Formelemente (Zylinder) nachgewiesen wurden. Es zeigte sich sonach, daß der Grenzwert hier bei beiden Stoffen um etwa die Hälfte der Dosis min. let. liegt. Ich kann noch hinzufügen, daß durch das Mikroskopieren sowohl der eiweißfreien als der eiweißhaltigen Harne keine Erothrocyten gefunden wurden, was für die Frage von der Bedeutung des Chinins für das Entstehen der Hämoglobinurie bei Malaria nicht bedeutungslos ist.

Die entsprechenden Toxizitätsversuche ließen sich aus Mangel an Material leider nicht mit Monobromchinin durchführen. Es dürfte indessen — in Anbetracht der genauen Übereinstimmung, die sonst zwischen der Wirkung des Monobromchinins und der des Chinindibromids auf die übrigen Objekte gefunden ist (besonders die Rattenversuche) — gestattet sein anzunehmen, daß die beiden Stoffe auch in dieser Beziehung die gleiche Wirkung aufweisen. Dies hat um so mehr Bedeutung, weil das Monobromchininbromhydrat beträchtlich leichter löslich ist, als das Chinindibromid, und weit weniger geneigt ist, mit organischen Stoffen Fällungen zu geben.

Die angestellten Untersuchungen haben sonach folgende Hauptresultate gegeben.

Gegen Infusorien und Plasmodien wirkt das Monobrom-

chinin- und das Chinindibromidmolekül fast doppelt so stark als das Chininmolekül, das Dehydrochininmolekül ungefähr halb so stark als Chinin, während das Alkaloid $C_{19}H_{22}Cl_2N_2O_3$ fast unwirksam ist. Gegen Bakterien verhielten sich die Stoffe in Bezug auf die Wirkung in ähnlicher Weise, nur war die Wirkung hier weit schwächer. Mit Bezug auf die Froscheier zeigten sich ebenfalls Chinindibromid und Monobromchinin weit wirksamer als Chinin. Der Unterschied war hier noch größer als bei den Infusorien. Gegenüber dem isolierten Froschherzen war die niedrigste toxische Grenze für das Chinin-, das Monobromchinin- und das Chinindibromidmolekül ungefähr dieselbe. Mit Bezug auf die antipyretische Wirkung zeigten äquimolekulare Gaben von Chinin, Chinindibromid, Monobromchinin und Dehydrochinin den gleichen antipyretischen Effekt.

Der N-Stoffwechsel bei Ratten wurde von Chinin, Monobromchinin und Chinindibromid, sogar bei ziemlich großen Dosen, nicht beeinflußt. Die subkutane Injektion verursachte starke lokale Reizerscheinungen mit Nekrose des Gewebes, die bei Monobromchinin und Chinindibrobromid stärker waren als bei Chinin. Dem Kaninchen per os gegeben, erschien das Chinindibromidmolekül etwas toxischer als das Chininmolekül; doch war der Unterschied hier nur gering.

Das Dehydrochinin, dessen Verhalten, abgesehen von den Antipyreseversuchen, nur gegen Infusorien und Bakterien untersucht ist, zeigte sich somit nur ungfähr halb so toxisch wie das Chininmolekül. Da der einzige Unterschied zwischen diesen Stoffen darin besteht, daß die Vinylgruppe $CH = CH_2$ des Chinins in die Gruppe $C \equiv CH$ umgebildet ist, muß man vermuten, daß diese Änderung der Bindung der Kohlenstoffatome von einer doppelten in eine dreifache Bindung die Ursache der verminderten Toxität bildet.

Dagegen scheint eine Änderung der Bindung der Kohlenstoffatome in der Vinylgruppe von einer doppelten in einer einzelne Bindung die Toxizität gegen Infusorien nicht zu verändern. So hat Hunt[1]) angegeben, daß Hydrochinin und Oxyhydrochinin, in welchen Verbindungen die Doppelbindung in der Vinylgruppe aufgehoben ist, gegen Infusorien dieselbe Toxizität aufwies als Chinin. Hunts Vergleichungen sind für Gewichtsmengen der Stoffe und nicht für die molekulare Toxizität berechnet. Der

1) a. a. O.

Unterschied kann aber kaum groß sein. Dagegen ermittelte Hunt, daß Hydrochlorchinin, dessen Vinylgruppe in $CHCl - CH_3$ umgebildet sein soll, auf die Infusorien weit stärker wirkte als Chinin. In Übereinstimmung hiermit habe ich gefunden, daß das Monobromchinin und das Chinindibromid, in welch letzter Verbindung die Doppelbindung aufgehoben ist, gleich toxisch wirkten. Die beiden Verbindungen wirkten aber weit stärker auf die Infusorien als das Chinin.

Diese Übereinstimmung läßt vermuten, daß es als eine allgemeine Regel gilt, daß die Einführung von einem oder mehreren Halogenatomen in die Vinylgruppe entweder durch Umtauschung des Wasserstoffatoms gegen Halogen oder durch Addition von Halogen bei Aufhebung der Doppelbindung die Toxizität des Chinins gegen Infusorien und Bakterien beträchtlich steigert, aber nicht gegen höhere Tiere[1]).

Diese Vermutung wird gestützt, wenn man Bachems[2]) Versuche betrachtet. Nach Bachem enthält das von Hunt untersuchte Hydrochlorchinin nicht, wie von Hunt angegeben, die Gruppe $CHCl - CH_3$, sondern im Gegenteil $CH_2 - CH_2Cl$. Bachem hat nun Hydrochlorisochinin untersucht, die nach Angabe die Gruppe $CHCl - CH_3$ enthält. Nach Bachems Versuchen werden Paramäcien schneller von Hydrochlorisochinin als von Chinin getötet, jedenfalls wenn es sich um die starken Lösungen handelt.

Die Base $C_{19}H_{22}Cl_2N_2O_3$ zeigte sich fast unwirksam gegen Infusorien. Diese Verbindung ist, wie erwähnt, direkt aus Chinin durch Behandlung mit Chlor hergestellt, und das Resultat bildet einen neuen Beweis davon, daß die Metoxygruppe (die in der genannten Verbindung abgespaltet ist) für die Chininwirkung bestimmend ist. Wenn die Metoxygruppe abgespaltet ist, wird die Einführung des Halogen in die Vinylgruppe des Loiponteils keine Wirkung haben.

1) Morgenroth und Halberstaedter haben, wie in der Einleitung erwähnt, ermittelt, daß dies Hydrochlorisochinin und besonders Hydrochinin in bezug auf die trypanozide Wirkung das Chinin übertrifft. Ihre Versuche sind aber in einer ganz anderen Weise als die obigen angestellt — es wurde untersucht, inwiefern die Fütterung mit den genannten Stoffen vor Infektion durch Trypanosomen schützt — weshalb die Ergebnisse sich nicht direkt vergleichen lassen.

2) a. a. O.

XIX.

Aus der Medizinischen Klinik zu Breslau.
(Direktor: Geheimrat Prof. Dr. Minkowski.)

# Über experimentelle und klinische Glykosurien renalen Ursprungs.

Von
Dr. med. **Erich Frank,**
Assistent an der Medizinischen Klinik.

---

## I. Einleitung; abnorme Zuckerdichtigkeit der Niere; Phlorhizindiabetes.

Einem primitiveren medizinischen Denken schienen für die Entstehung des Diabetes — auch lange noch nach der Entdeckung eines süßen Stoffes im diabetischen Harn — die Nieren von maßgebender Bedeutung zu sein. In dem Maße, in dem die Kenntnisse von dem intermediären Umsatz der Kohlenhydrate sich vertieften, haben sie dann diese Stellung eingebüßt, und es mochte zunächst scheinen, als seien sie für Pathogenese und Entwicklung der diabetischen Stoffwechselstörung durchaus belanglos, als hätten sie lediglich die Aufgabe, den Zucker wie einen jeden Stoff, der als qualitativ oder quantitativ abnormer Bestandteil in die Ökonomie des Organismus eindringt, aus dem Körper zu entfernen.

Es wird nun aber seit geraumer Zeit doch wieder die Existenzberechtigung einer renalen Form des Diabetes mellitus diskutiert, diesmal aber nicht mehr auf Grund vager Vorstellungen von Nierenschwäche oder Nierenkongestion, sondern mit der präzisen Fragestellung, ob nicht gewisse Fälle von menschlichem Diabetes dahin gedeutet werden müßten, daß trotz der Unversehrtheit der am Schicksal der Kohlenhydrate im Organismus beteiligten Organe die Nieren infolge einer eigentümlichen Funktionsstörung Zucker in den Harn übertreten lassen. Als Lépine (1895) und G. Klemperer (1896) diese Frage aufwarfen, konnten sie zwar beweisende Fälle aus der menschlichen Pathologie nicht beibringen, aber sie beriefen sich darauf, daß einerseits für einen experimentellen Diabetes, den

durch das Glykosid Phlorhizin erzeugten, der Nachweis der renalen Natur bereits geglückt sei, und daß andererseits das Gegenstück zu einem renalen Diabetes, die zunehmende Undurchlässigkeit der Nieren für den Zucker, im Verlaufe des gewöhnlichen menschlichen Diabetes mellitus nicht selten beobachtet werden könne.

Diese letztere Erscheinung, die gesteigerte Zuckerdichtigkeit der Nieren, ist allerdings interessant genug, um eingehender betrachtet zu werden. Es ist seit Frerichs bekannt, daß bei Zuckerkranken, bei welchen sich die Zeichen einer Schrumpfniere entwickeln, die Zuckerausscheidungen geringer werden, ja ganz sistieren kann; es handelt sich dabei nicht etwa um eine Heilung der diabetischen Stoffwechselstörung im Gefolge der Nierenerkrankung; denn der Blutzuckergehalt bleibt erhöht, ja er ist im allgemeinen nicht unbeträchtlich höher als er bei intakten Nieren zu sein pflegt. Wir kennen jetzt sogar eine Anzahl von Fällen, in denen die Nierenerkrankung den Diabetes vollständig maskiert, indem trotz erheblicher Hyperglykämie (bis zu 0,3%) niemals Zucker im Harn auftritt. Es kann sich andererseits auch nicht einfach um eine Retention des Zuckers infolge Versagens der Nierentätigkeit handeln, wie das etwa gelegentlich im urämischen Koma beobachtet wurde, wo Blutzuckerwerten von mehr als 1% (!) nur mehr Spuren Harnzuckers gegenüberstanden; denn in vielen dieser Beobachtungen ist die Elimination des Harnwassers und der übrigen harnfähigen Substanzen noch durchaus befriedigend zu nennen. Man würde also dazu kommen, eine spezifische Unempfindlichkeit der Schrumpfniere gegenüber dem Zucker anzunehmen, und andere Erfahrungen der Klinik und des Experimentes bestärken in dieser Auffassung, ja weisen darauf hin, daß die Nieren imstande sind, aktiv den Grad ihrer Durchlässigkeit für den Blutzucker abzuändern. Vergleicht man die Blutzuckerwerte von Diabeteskranken, die durch strenge Diät entzuckert worden sind, so ergeben sich, wie Liefmann und Stern (3) gezeigt haben, charakteristische Unterschiede je nach der Dauer des Diabetes.

Sie fanden bei einem Alter der Krankheit

von 7 Jahren 0,187%
von 4—5 Jahren 0,175%
von 1—3 Jahren 0,143%
von 1 Jahr 0,109% Blutzucker.

Die Nieren gewinnen also bei längerem Bestehen der Erkrankung an Zuckerdichtigkeit. Ähnliche Beobachtungen sind am pankreasdiabetischen Hunde gemacht worden, und ein besonders eigen-

tümliches Verhalten zeigt die Vogelniere, die nach der Pankreasexstirpation von vornherein dem Durchtritt des Zuckers solchen Widerstand entgegensetzt, daß trotz exorbitanter Blutzuckerwerte (bis 0,7 %) eine Glykosurie im allgemeinen nicht beobachtet wird.

Einer ziemlich akuten Einstellung der Niere auf ein höheres Blutzuckerniveau begegnet man bei der Adrenalinglykosurie: Beim Kaninchen kann bei täglicher Wiederholung der Injektion dieser Substanz die Zuckerausscheidung allmählich aufhören, während nach Pollak (4) der Zuckergehalt des Blutes immer wieder zu der gleichen Höhe ansteigt, die erstmals prompt zu einem Übertritt von Zucker in den Harn führte. Im Stadium der Zuckerdichtigkeit sind auch andere Stoffe, die sonst bei einem mit Rüben gefütterten Kaninchen mit Sicherheit Glykosurie herbeiführen, wie z. B. Diuretin, wirkungslos, und auch die Einleitung einer starken Diurese, wie sie ja beim Diuretin ohne weiteres gegeben ist oder durch Salzinjektionen sich erzielen läßt, vermag nicht mehr wie sonst wohl bei Hyperglykämien ohne Glykosurie die Produktion eines zuckerhaltigen Harnes zu begünstigen. Auf eine Dichtung des Nierenfilters ist auch, wie v. Fürth und Schwarz (5) zeigten, die Hemmung der Adrenalinglykosurie durch intraperitoneale Injektionen von Pankreasextrakt zu beziehen; es handelt sich dabei also nicht, wie Zülzer, der Entdecker dieses Phänomens meint, um einen Antagonismus zwischen Pankreas und Nebenniere, sondern lediglich um eine durch den peritonealen Reiz bedingte Hemmung der Zuckerausscheidung bei hoch bleibendem Blutzuckerspiegel, die in gleicher Weise auch durch Einwirkung unspezifischer, das Peritoneum reizender Substanzen, wie Terpentinöl oder Aleuronat, erhalten werden kann.

Man darf sich also dahin resümieren, daß die Nieren akut reflektorisch (peritoneale Reize) oder mehr chronisch reaktiv (menschlicher Diabetes, gehäufte Adrenalininjektionen) oder endlich durch Dysfunktion (Schrumpfniere) dazu gelangen, sich gegen einen sonst sicher glykosurisch wirkenden Grad von Hyperglykämie refraktär zu verhalten. Wie man sich diese Eigenschaft der Niere nun auch theoretisch denken will, der Gedanke liegt gewiß nahe, daß dem Unterschwelligwerden des hyperglykämischen Reizes als Gegenstück ein Ausschlag nach der anderen Seite entspricht, ein Zustand abnormer Reizbarkeit also, in welchem bereits der normale Blutzuckergehalt genügen könnte, das Organ zur Zuckersekretion zu veranlassen. Man würde das als renale Glykosurie bezeichnen dürfen.

Es sind nun seit der Anregung Lépines und Klemperers eine Anzahl von Fällen aus der menschlichen Pathologie in dieser

Weise aufgefaßt worden, und wir sind auch mit einer Reihe experimenteller Glykosurien bekannt gemacht worden, für die ein renaler Ursprung erörtert worden ist. Keiner dieser Fälle, keine dieser Formen hat es jedoch zu allseitiger Anerkennung bringen können: noch immer ist die Angelegenheit des renalen Diabetes sub judice. Für eine experimentelle Diabetesform freilich, für den Phlorhizindiabetes, den bereits sein Entdecker v. Mering (6) in seiner ersten Mitteilung 1886 mit guten Gründen auf die Nieren bezog, ist heute die renale Genese wohl widerspruchslos angenommen. Aber der Phlorhizindiabetes stellt, wie bereits einige Beobachtungen von v. Merings erkennen ließen und neuere Untersuchungen noch eindringlicher lehren, offenbar eine sehr eigentümliche Störung im inneren Stoffwechsel der Nierenzelle dar. Als einfaches Pendant zur abnormen Zuckerdichtigkeit der Niere läßt er sich kaum auffassen, und die sonst bei Mensch und Tier als renale Glykosurien beschriebenen Bilder bieten doch einen wesentlich anderen Aspekt und sind durchaus nicht ohne weiteres mit ihm in Parallele zu setzen.

Wiewohl nun diese anderen in ihrer Abhängigkeit von der Niere durchaus noch unsicheren Glykosurien den Gegenstand der folgenden Untersuchung bilden, dürfte es doch angebracht sein, auf die Charakteristika des Phlorhizindiabetes einzugehen; denn einerseits werden sich dabei die Kriterien ableiten lassen, die unbedingt erfüllt sein müssen, um die Subsummierung einer fraglichen Form unter die Kategorie des Nierendiabetes zu gestatten, andererseits wird eine genauere Kenntnis der dem Phlorhizindiabetes zukommenden Eigenschaften eine Gegenüberstellung mit den beim Studium der übrigen renalen Glykosurien sich ergebenden Tatsachen ermöglichen, welche vielleicht auf beide Formen mehr Licht werfen und die Rolle der Nieren im Kohlenhydratstoffwechsel unter physiologischen und pathologischen Bedingungen klarer erkennen lassen.

Der Phlorhizindiabetes ist, wenn man genügend große Dosen des Glykosides wählt, die schwerste Form der Zuckerkrankheit, die wir überhaupt kennen[1]). Mit dem anderen schweren tierischen Diabetes, dem des pankreaslosen Hundes, hat er gemein das rasche Schwinden des Leberglykogens, die Unverwertbarkeit zugeführten Traubenzuckers innerhalb gewisser Grenzen und die Fortdauer der Zuckerausscheidung auch bei kohlenhydratfreier Kost und selbst bei vollständiger Nahrungsentziehung. Aber in vier Punkten geht er

1) Vgl. für das Folgende: Frank und Isaac, Beiträge zur Theorie experiment. Diabetesformen: Archiv für experim. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 64 u. G. Lusk: Phlorhizinglukosurie, Erg. der Physiologie Bd. XIII, 1912.

weit über den Pankreasdiabetes hinaus. Er ist erstens, was die Intensität der Glykosurie anlangt, von der Nahrungsaufnahme völlig unabhängig. Während der hungernde pankreaslose Hund doch nur wenige Gramm Zucker ausscheidet, lassen sich dem hungernden Phlorhizinhunde Tag für Tag sehr erhebliche Zuckermengen (50 bis 60 g) entziehen, und zwar auf Kosten des Körpereiweißes, dessen Umsatz gewaltig in die Höhe getrieben werden kann (bis zu 560 %). Aber nicht nur der Umfang der Eiweißzersetzung übertrifft den des pankreasdiabetischen Hundes bei weitem, auch aus dem einzelnen Eiweißmolekül vermag der Organismus des Phlorhizinhundes mehr Zucker zu bilden: Einem Quotienten D : N zwischen 2,2—2,8 beim pankreaslosen Hunde entspricht beim phlorhizinvergifteten Hunde nach den sorgfältigen Untersuchungen Lusks ein Wert von 3,65. Ferner ist der Phlorhizindiabetes im Gegensatz zu allen übrigen Glykosurien sogar von der Kohlenhydratquelle der Leber unabhängig: er kommt auch nach der allerdings rasch tödlich endigenden Exstirpation dieses Organes zustande, und wenn man durch fortgesetzte Phosphorvergiftung die Funktion der Leber im Kohlenhydratwechsel allmählich stark beeinträchtigt, läßt sich ein Intensitätsunterschied gegenüber dem nichtvergifteten Hungertier nicht erkennen: so schied ein schwer mit Phosphor vergifteter Hund eigener Beobachtung innerhalb von zehn Tagen 316,8 Dextrose aus. Endlich pflegt sich beim phlorhizindiabetischen Hungerhunde regelmäßig eine schwere Acidosis einzustellen, während höhere Grade von Acidosekörperausscheidung, wie sie etwa durch eine positive Eisenchloridreaktion angezeigt werden, beim pankreaslosen Tiere entschieden seltener sind.

Daß die Phlorhizinglykosurie auf eine Störung der Nierentätigkeit zurückzuführen ist, wird durch die Experimente von v. Mering, Minkowski und Zuntz dargetan. v. Mering zeigte, daß trotz der starken Zuckerausscheidung das Blutzuckergehalt unverändert bleibt. Diese Feststellung konnten Isaac und ich dahin erweitern, daß bei gleichzeitigem Hungern regelmäßig sogar ein Absturz der Blutzuckerwerte zu verzeichnen ist (von 0,085 % etwa auf 0,03—0,04 %, in einem Falle bis 0,012 % im Gesamtblut, 0,022 im Plasma). Minkowski wies nach, daß nach doppelseitiger Nierenexstirpation der Blutzucker nicht ansteigt, daß also nach Entfernung der Nieren ein Einfluß des Phlorhizins nicht mehr zu bestehen scheine. Zuntz endlich konnte ganz direkt die Niere dadurch als den Angriffspunkt des Glykosides erweisen, daß er es in eine Arteria renalis injizierte und nun die zugehörige Niere eher mit der

Zuckerausscheidung beginnen sah als die der Gegenseite. Wahrscheinlich ist nun die Niere im Phlorhizindiabetes nicht nur der Ort des pathologischen Geschehens, sondern sie erlangt auch die sonst nur der Leber zukommende Fähigkeit der Zuckerbildung aus Eiweiß. Wie erwähnt geht die Zuckerausscheidung beim hungernden Phlorhizintier in erheblichem Umfange weiter, auch wenn man seine Leber durch Phosphor progressiv schädigt. Das legt den Gedanken nahe, daß zumindest neben der Leber noch ein anderes Organ als Zuckerspender tätig sei. Dieses Organ dürfte die Niere sein. Es läßt sich nämlich, wie ich gemeinsam mit Isaac feststellen konnte, im Endstadium der Vergiftung der zunächst sonderbar anmutende Befund erheben, daß der bis dahin abnorm niedrige Blutzuckerwert plötzlich einem normalen oder nicht selten sogar einem hyperglykämischen Werte Platz macht, während der Harnzucker abnimmt. Wir haben uns diese Erscheinung nicht recht anders zu deuten gewußt als durch die Annahme, beim Versagen der Harnsekretion dokumentiere sich die durch Phlorhizin gesetzte Störung der Zuckerfixation in der Niere nunmehr dadurch, daß der in der Niere selbst gebildete Zucker ins Blut übertritt und zu einer sozusagen nephrogenen Hyperglykämie führt.

## II. Die experimentellen Formen.

### a) Vorbemerkungen.

Es erscheint unmittelbar einleuchtend, daß von den beim Phlorhizindiabetes ermittelten Tatsachen einige als generelle Kriterien einer jeden renalen Glykosurie gelten können; ich rechne hierher das Nichtansteigen bzw. Absinken des Blutzuckers während der Glykosurie, das Fehlen jeglicher Beeinflussung des Kohlenhydratumsatzes nach doppelseitiger Nierenexstirpation, sowie endlich das Fortbestehen der Zuckerausscheidung bei Entziehung der Kohlenhydrate aus der Nahrung, bzw. bei vollständigem Hungern. Es fragt sich aber, ob jede renale Glykosurie alle drei Eigenschaften aufweisen muß, und andererseits, ob jede Glykosurie, die eine oder mehrere davon aufweist, als renal zu bezeichnen ist. Es wird sich empfehlen, dieser Frage erst nach Darstellung der bereits vorliegenden und der eigenen experimentellen Befunde weiter nachzugehen. Hier interessiert zunächst mehr das, was man »das Technische« der Feststellung jener drei Faktoren nennen könnte.

Um gleich mit dem Wichtigsten, dem die Grenze der Norm nicht überschreitenden Blutzuckergehalte, zu beginnen, so erscheint es nicht

ganz leicht, den wahren Wert des normalen Blutzuckergehalts zu erfassen.

Zu dessen Ermittelung stehen neuerdings eine ganze Reihe von Verfahren zur Verfügung; aber keines gibt ganz die gleichen Resultate wie das andere. Das ginge nun allenfalls noch an: man würde eben nur die mit der gleichen Methode gewonnenen Zahlen untereinander vergleichen dürfen. Für den speziellen Zweck der vorliegenden Untersuchung würde dies aber doch nicht ausreichen. Die Unterschiede zwischen den einzelnen Methoden beruhen ja darauf, daß sie meist außer dem Traubenzucker eine für jede einzelne wieder verschieden groß bemessene Menge anderer nicht scharf charakterisierter reduzierender Substanzen mit anzeigen. In unserem Falle lautet aber die Fragestellung so: Bei einem bestimmten, eben dem »normalen« Gehalte des Blutes an Traubenzucker finden sich im Harne keine oder zu vernachlässigende Spuren davon; kommt es nun unter gewissen Umständen doch vor, daß bei der gleichen Traubenzuckerkonzentration im Blute erhebliche Mengen dieser Substanz in den Harn übertreten? Es könnte, um ein extremes Beispiel zu gebrauchen, sein, daß eine Vermehrung des Blutzuckers nur durch Vermehrung der übrigen reduzierenden Substanzen erzielt wäre; ginge ein solcher Fall mit Glykosurie einher, so hätte man nicht ohne weiteres das Recht, ihn als renalen Diabetes abzulehnen. Wir müssen also entweder das Blut vor und nach der Vergärung untersuchen oder eine Methode haben, die nur den Traubenzucker des Blutes anzeigt; wie ich gemeinsam mit Bretschneider (7) zeigen konnte, erfüllt die Bertrandsche Methode diese Bedingung; sie ergibt nach der Vergärung des enteiweißten Blutes keine Restreduktion für das Blut des Menschen, des Hundes und des Kaninchens, und kann daher unbedenklich für die Frage der renalen Glykosurie in Anwendung gezogen werden.

Nicht minder wichtig als die Wahl der Untersuchungsmethode ist die Wahl des Substrates der Untersuchung, die in der Frage ihren Ausdruck findet, ob man den Zucker im Gesamtblut oder im Plasma bestimmen solle. Nach den Untersuchungen von Hollinger, Michaelis und Rona, E. Frank brauchen nämlich die Werte von Gesamtblut und Plasma durchaus nicht identisch zu sein: die Blutkörperchen können prozentisch die gleiche Zuckermenge enthalten wie das Plasma, sie können aber auch, allerdings in seltenen Fällen, zuckerreicher sein; meistens führen sie weniger, manchmal sogar erheblich weniger Glukose, ja speziell beim Kaninchen scheint es gar nicht selten vorzukommen, daß sie vollständig zuckerfrei sind (Frank und Bretschneider [8]). Es ist also im allgemeinen durchaus nicht gleichgültig, ob man die Bestimmung im Gesamtblut oder im Plasma vornimmt.

Nun sind aber die roten Blutkörperchen bei einem so leicht wasserlöslichen Stoffe, wie es der Traubenzucker ist, kaum als das Medium des Transportes zu den Geweben anzusehen, das geht schon daraus hervor, daß sich bei künstlich hervorgerufenen Hyperglykämien die Aufnahme des Zuckers in die Erythrocyten sehr langsam vollziehen kann; sie spielen also im Zuckerstoffwechsel nicht die Rolle, die sie etwa bei der Beförderung des Sauerstoffs, von lipoidlöslichen Substanzen, oder von Gruppen

vom Ambozeptorentypus haben, sondern stellen wohl lediglich ein Depot dar, dem das Plasma Traubenzucker entnehmen kann, resp. verbrauchen Zucker in ihrem eigenen Stoffwechsel. Dasjenige, worauf es im Kohlenhydratstoffwechsel wesentlich ankommt, dürfte sicherlich die Konzentration des Traubenzuckers im Blutplasma sein. Ist deshalb ganz allgemein bei Blutzuckeruntersuchungen die Bestimmung des Zuckergehaltes im Plasma vorzuziehen, so kommt sie für die Frage des renalen Diabetes einzig und allein in Betracht; denn nicht wieviel Zucker im Gesamtblut, sondern wieviel im Plasma der Nierenkapillaren sich befindet, erscheint maßgebend für eine Zuckersekretion seitens der Niere, bzw. für eine Betätigung jenes Hemmungsmechanismus, der einem Zuckerverluste normalerweise vorbeugt und eben unter bestimmten pathologischen Verhältnissen versagt. Darauf ist in den Untersuchungen zur Frage des Nierendiabetes bis jetzt niemals Rücksicht genommen, stets ist das Gesamtblut zur Untersuchung verwendet worden. Daß dadurch eine Fehlerquelle entstehen kann, lehrt eine einfache Überlegung: nehmen wir an, daß bei einem Zuckergehalt von 0,1 % im Gesamtblut und einem Blutkörperchenvolumen von 50 % die Blutkörperchen ganz zuckerfrei sind, so ergibt sich für das Plasma 0,2 % Traubenzucker, ein hyperglykämischer Wert, der durchaus schon zur Zuckerausscheidung führen könnte, während, nur nach dem Gesamtblut geurteilt, der Zuckergehalt normal erschiene. Wer will nun a priori sagen, ob nicht gerade die Nierengifte (Uran, Chrom usw.), die wir zur Erzeugung renaler Glykosurien benutzen, auch die Eigentümlichkeit haben, die roten Blutkörperchen so zu schädigen, daß sie zuckerfrei werden. Die bis jetzt bei diesen Formen von manchen Untersuchern gefundenen normalen Blutzuckerwerte wären dann nur vorgetäuscht.

Der Traubenzuckergehalt des Blutplasmas, wie er wirklich im Versuchstiere geherrscht hat, kann nun sehr leicht durch den Eingriff der Blutentnahme selbst wesentlich entstellt werden. Seitdem wir wissen, daß die Zuckermobilisierung in der Leber unter dem Einflusse des Nervensystems steht, ist es eigentlich von vornherein währscheinlich, daß mancherlei Einflüsse, die an irgendeinem Punkte des die Zuckerverteilung regulierenden nervösen Apparates angreifen, imstande sein dürften, sehr rasch das Blutzuckerniveau zu verändern. Wir wissen denn auch in der Tat, daß der Zuckerspiegel mit der Außentemperatur schwankt, daß psychische Alteration des Tieres, daß ein schmerzhafter Reiz, daß die Einwirkung narkotischer Mittel ihn ändert. Manche Tiere, wie Katze und Hund, sind in diesem Punkte besonders »nervös«; schon das Fesseln und Aufbinden auf das Operationsbrett genügt, um bei ersteren Glykosurie, bei letzteren ein Ansteigen des Blutzuckers hervorzurufen. Der Blutzuckerspiegel des Kaninchens ist übrigens nach eigenen Erfahrungen gegenüber der Fesselung durchaus nicht so unempfindlich, wie es häufig in der Literatur dargestellt wird. Wenn es sich nun darum handelt, nachzuweisen, daß eine fragliche Glykosurie nicht einer Erhöhung des Blutzuckers ihren Ursprung verdankt, ist naturgemäß ganz besonders darauf zu achten, daß keiner dieser außerwesentlichen Faktoren das Resultat trübe. Man wird also die Tiere in einem gleichmäßig temperierten Raume von etwa 16 bis 18° C halten, man wird davon absehen, sie für die Blutentnahme zu

narkotisieren, man wird ihnen das Blut nicht aus einer Arterie entnehmen, da man sie zu diesem Zweck sowohl fesseln als auch einem schmerzhaften Eingriffe aussetzen müßte; man wird bedenken, daß bereits das Abpressen des Harns bei einem Tiere mit so labilem Blutzucker wie das Kaninchen keine ganz gleichgültige Manipulation ist und lieber vorher die Blutentnahme machen. Am meisten empfiehlt sich, beim Hunde wie beim Kaninchen, die Gewinnung des Blutes aus einer Ohrvene, die sich nach Abreiben des Ohres mit Xylol und Abklemmung stark füllt. Führt man mit einem scharfen Rasiermesser durch die rasierte Haut rasch einen Schnitt in die Vene, so kann man sich leicht ganz erhebliche Blutmengen verschaffen (50 ccm und mehr); für unseren Zweck würde sich das allerdings nicht empfehlen, da ein ausgiebiger Aderlaß, wenn er sich, wie bei der Blutentnahme aus der Ohrvene, relativ langsam vollzieht, in seinem Verlaufe bereits zu einer Hyperglykämie führen kann; diesen Fehler schalten wir aus, indem wir nicht mehr als 8—12 ccm Blut dem Tiere entziehen, gerade so viel, als zur Abscheidung der 3—5 zur Bestimmung benötigten Kubikzentimeter Plasma gebraucht werden.

Ein letzter wohl zu beachtender Punkt ist schließlich noch der Nachweis, daß normaler Blutzuckergehalt und die Produktion eines zuckerhaltigen Harns auch wirklich koinzidieren. Meist haben die Untersucher sich mit einer einmaligen Blutuntersuchung im Verlaufe der experimentellen Glykosurie begnügt und den etwa dabei gefundenen Normalwert des Blutzuckers dem in der Tagesmenge des Urins nachgewiesenen Zucker gegenübergestellt. Daraus läßt sich nicht einwandfrei auf eine renale Form des Diabetes schließen; es könnte sich ebensogut um intermittierende, stoßweise auftretende Hyperglykämien handeln, die zwar zu Glykosurie führen, im Augenblicke der Blutuntersuchung aber bereits abgeklungen sind. Man wird diese Möglichkeit durch oftmalige Untersuchung des Blutzuckers auszuschließen suchen; vor allem aber ist kurz vor der Blutentnahme die Blase zu entleeren und festzustellen, ob der kurze Zeit nachher vorhandene Harn wiederum Zucker enthält. Nur indem man den unveränderten Blutzucker zwischen zwei zuckerhaltige Harnportionen einschließt, wird der Schluß statthaft, daß auch im Moment der Blutentnahme von der Niere Zucker sezerniert worden sei.

Als zweites wichtiges Argument zu Gunsten der renalen Natur einer fraglichen Diabetes haben wir die Unversehrtheit des Kohlenhydratstoffwechsels nach doppelseitiger Nierenexstirpation angeführt, wäre eine auch nur geringfügige Hyperglykämie die Ursache der Zuckerausscheidung, so müßte sie nach der Behinderung des Zuckerabflusses deutlich hervortreten. Das ist recht plausibel, die Beurteilung der Sachlage wird aber in praxi dadurch erschwert, daß ganz abgesehen von der Narkose und dem operativen Eingriff — die Nierenexstirpation an sich, wie Rose (9) zeigte, eine Hyperglykämie im Gefolge zu heben pflegt. Sie ist bei Kaninchen so beträchtlich, daß diese Tiere zur Entscheidung der Frage ganz unbrauchbar sind. Bei Hunden scheint eine leichte Steigerung des Blutzuckergehalts eben-

falls vorzukommen, doch scheint die obere Grenze des Normalen nicht oder nicht stark überschritten zu werden. Jedenfalls wird man sich auch beim Hunde hüten müssen, die hyperglykämisierenden Momente zu sehr zu häufen; zu diesen wäre vor allem die Laparotomie zu rechnen, die den Blutzucker bei Kaninchen, Hunden und Katzen stark in die Höhe treibt (Rose, Winkler). Es ergibt sich also die Forderung, in leichter Narkose (Äther oder Urethan) die Nieren möglichst rasch vom Rücken her zu entfernen.

Was endlich den dritten Punkt, das Verhalten der Glykosurie bei Ausschaltung der Kohlenhydrate aus der Nahrung anlangt, so wird es sich am meisten empfehlen, die Tiere hungern zu lassen; wir wissen, daß die meisten experimentellen Glykosurien vom gewöhnlichen hyperglykämischen Typus im Hunger nicht mehr zustande kommen, und es wäre gewiß bemerkenswert, wenn die hier in Frage stehenden Glykosurien, die schon beim reichlich gefütterten Tiere relativ gering sind, trotzdem auch nach Fortlassen der Nahrung nicht ganz aufhören.

### b) Der experimentelle renale »Diabetes«.

Von experimentellen Glykosurien sind, soviel mir bekannt geworden ist, folgende von einzelnen Untersuchern als renal gedeutet worden: Die Zuckerausscheidung nach Vergiftung mit Sublimat, Uran, Chrom, Cantharidin, die Kochsalzglykosurie, sowie das nach Injektion von Organextrakten bzw. -Seren zu beobachtende Auftreten von Zucker im Harn.

Von diesen Glykosurien ist die zuletzt genannte, welche von Lépine sowie von de Meyer konstatiert ist, bis jetzt gar nicht beachtet worden, obwohl sie, wie ich zeigen werde, höchstwahrscheinlich für das Verständnis mancher, wo nicht aller Fälle von renalem Diabetes aus der menschlichen Pathologie große Bedeutung besitzt. Die Angabe von Underhill und Closson, daß Kochsalzlösung bei intravenöser Injektion zu einer mit Erniedrigung des Blutzuckergehaltes einhergehenden Glykosurie führt, ist noch nicht nachgeprüft worden. Was die Glykosurien durch die Nierengifte betrifft, zo liegen über das Verhalten des Blutzuckers bei diesen Formen so widersprechende Resultate vor, daß bis jetzt der renale Ursprung der Zuckerausscheidung nicht als erwiesen angesehen werden kann. Es sollen daher im folgenden alle in der Literatur niedergelegten Befunde für und wider die renale Genese der genannten Glykosurieformen in ihrer Beweiskraft gewürdigt und sodann durch eigene Untersuchungen endgültig zu entscheiden versucht werden, ob

wir berechtig sind — auch abgesehen von Phlorhizindiabetes —, einen renalen Typus der Glykosurie aufzustellen. Wäre dieses im Experiment sichergestellt, dann könnten wir von vornherein weniger skeptisch an die Fälle von spontanem renalem Diabetes beim Menschen herantreten.

Zunächst seien die Verhältnisse bei den Nierengiften besprochen:

### Sublimat.

Daß bei Quecksilbervergiftung Zucker im Harn erscheinen kann, ist seit langem bekannt (Saikowsky 1866). Schröder wies nach, daß bei Anwendung kleiner Dosen von Sublimat das Kaninchen ganz regelmäßig gar nicht unbeträchtliche Mengen Zucker ausscheidet.

Kunkel zeigte, daß bei Kaninchen nach Vergiftung mit 0,01 g Sublimat das Leberglykogen binnen 24 Stunden schwindet und glaubte daraus die Glykosurie herleiten zu können. Kissel bestätigte den raschen Glykogenschwund selbst für noch viel kleinere Gaben (0,003 g), kann sich aber, ebenso wie Graf, auf Grund von Blutzuckeruntersuchungen der Annahme Kunkels von einer hepatogenen Glykosurie nicht anschließen. Beide Autoren bedienten sich zur Untersuchung des Blutzuckers einer durchaus einwandfreien Methode, indem sie das Blut nach Schenck mit Sublimat und Salzsäure enteiweißten und dann den Zucker mit Hilfe des Knappschen Verfahrens ermittelten.

Graf (10) findet in neun Versuchen folgende Werte: 0,195 % (eine halbe Stunde nach der Vergiftung), 0,083 % (nach 5 Stdn.), 0,134 % (nach 18 Stdn.), 0,102, 0,199, 0,124, 0,169 % (nach 24 Stdn.), 0,166 % (nach 48 Stdn.) und 0,175 % (nach 3 Tagen). Da er bei normalen Kaninchen ähnliche Werte erhielt, schließt er, daß eine Hyperglykämie nicht vorliege. Nach unseren heutigen Kenntnissen würden wir aber nur drei, höchstens vier dieser Werte noch als normal gelten lassen (0,083 %; 0,102 %; 0,124 %; 0,134 %); diese stammen aber sämtlich von Tieren, die im Laufe der ersten 24 Stunden nach der Vergiftung zur Untersuchung gelangten; nun gibt er nicht an, ob er bei diesen Tieren auch den Harn auf Zucker untersucht hat; aus seinen Untersuchungen über die zeitlichen Verhältnisse bei der Quecksilberglykosurie ergibt sich aber, daß nach einem Tage noch gar kein Zucker im Harn vorhanden zu sein braucht. Seine normalen Zahlen können also nicht, wie er anzunehmen geneigt ist, für eine nephrogene Glykosurie ins Feld geführt werden; andererseits beweisen nun aber seine Befunde von Hyperglykämie nichts gegen einen renalen Ursprung der Glykosurie; denn er hat seine Tiere aufgebunden, die Carotis freigelegt und große Blutmengen entnommen; es können also Fesselungen, operativer Eingriff und vielleicht auch der Aderlaß zur Hyperglykämie beigetragen haben.

Kissel (11) findet in drei Fällen Zahlen von 0,102 %, 0,166 % und 0,105 %; er konstatiert auch in den beiden Fällen mit normalem Blutzuckergehalt Zucker im Harn (etwa 0,5 %); dennoch sind auch seine Ver-

suche nicht beweisend, da aus seinen Angaben nicht ersichtlich ist, daß er auf die Koinzidenz von normalem Blutzucker und Harnzuckerproduktion geachtet hat; es ist möglich, daß der Harn, der zur Zeit der Blutentnahme abgesondert wurde, nicht zuckerhaltig war.

P. F. Richter (12) gibt bei Blutzuckeruntersuchungen an mit Sublimat vergifteten Tieren an, dreimal eine Erhöhung auf das Doppelte der Norm, einmal um 60%, festgestellt zu haben; mangels näherer Mitteilung der Versuchsbedingungen läßt sich nicht sagen, ob seine Zahlen der Kritik stand halten würden; er glaubt, aus ihnen im Verein mit Beobachtungen mit dem raschen Glykogenschwund schließen zu dürfen, daß die Sublimatglykosurie unter die hepatogenen Formen einzureihen sei.

Eigene Versuche, in denen nach dem Vorgange von Graf einige Milligramme $HgCl_2$ intravenös (aber nicht in die freigelegte Jugularis, sondern in die Randvene des Kaninchenohres) injiziert wurden, ergaben folgende Resultate:

Kaninchen I (gefüttert).

28. X. 12. 0,003 g $HgCl_2$[1]) intravenös.
28. X. 8 Uhr a. m. 70 ccm Harn mit 0,6% Zucker.
11 Uhr a. m. 13 ccm Harn mit 0,95%,
gleich darauf Blutentnahme: **0,118%** Zucker im Plasma[2]).

Kaninchen II (gefüttert).

1. XI. 0,003 g $HgCl_2$ intravenös.
2. XI. 12 Uhr a. m. 96 ccm Harn 1,3% Zucker (Albumen +).
4 Uhr p. m. Blutentnahme: **0,0985%** Plasmazucker,
gleich danach Harn abgepreßt: 20 ccm mit 1% Zucker (Albumen +).
4. XI. 10 Uhr a. m. Harn: 150 ccm mit 0,35% Zucker.
12 Uhr a. m. Blutentnahme: **0,145%** Zucker im Plasma,
gleich darauf Harn abgepreßt. Zucker schwach + (0,07% Rechtsdrehung).

Kaninchen III (gefüttert).

2. XI. 0,003 g $HgCl_2$ intravenös.
3. XI. Harn: Zucker schwach +.
4. XI. 9 Uhr a. m. Harn: Zucker + (0,625%), Albumen +.
12 Uhr a. m. Blutentnahme, **0,129%** Zucker im Plasma.
gleich darauf Harn abgepreßt: 14 ccm Zucker +.
1 Uhr p. m. Harn abgepreßt. Zucker +.

---

1) 2 ccm einer Lösung $HgCl_2$ 2,0, Harnstoff 1,0, Aqu. dest. 100,0 wurden fünfmal mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt und von dieser Lösung die nötige Menge eingespritzt.

2) Sämtliche Zuckerbestimmungen im Plasma sind ausgeführt nach der von Moeckel und mir angegebenen Methode (Zeitschr. für physiolog. Chemie, Bd. 65).

Kaninchen IV (gefüttert).

9. XI. 4 Uhr p. m. 0,0025 g $HgCl_2$ intravenös.
10. XI. 9 Uhr a. m. Harn: 104 ccm mit 0,5 % Zucker.
12 Uhr a. m. Blutentnahme: **0,099** % Zucker im Plasma; gleich danach Harn abgepreßt: 42 ccm mit 0,75 % Zucker (Albumen +).
10. XI. 9 Uhr a. m. Blutentnahme: **0,104** % Zucker im Plasma. gleich danach Harn abgepreßt: 25 ccm; Zucker +. Alb. +.
10 Uhr a. m. Harn abgepreßt. Zucker schwach +.

Kaninchen V (hungert seit 2 Tagen vor Beginn und während des Versuches).

31. X. 0,0004 g $HgCl_2$ intravenös.
1. XI. 9 Uhr a. m. Zucker +, Albumen + +.
4 Uhr p. m. Zucker + (0,25 % polarimetrisch). Alb. + +.
6 Uhr p. m. Blutentnahme: **0,13** % Zucker im Plasma.
2. XI. Harn: Nylander negativ.
Blutentnahme: **0,108** % Zucker im Plasma.

Kaninchen .VI (hungert seit 3 Tagen).

5. XI. 0,004 g $HgCl_2$ intravenös.
6. XI. 9 Uhr a. m. Harn: Zucker in Spuren.
12 Uhr a. m. Blutentnahme: **0,08** % Zucker im Plasma; gleich darauf Harn abgepreßt: Zucker in Spuren.

Kaninchen VII (hungert seit 2 Tagen).

13. XI. 4 Uhr p. m. 0,002 $HgCl_2$ intravenös.
14. XI. 9 Uhr a. m. 40 ccm Zucker. Spur.
12 Uhr a. m. 30 ccm Harn: Zucker + (0,375 %).
kurz zuvor Blutentnahme: **0,114** % Zucker im Plasma.
1 Uhr a. m. Harn abgepreßt: Zucker +.

Aus diesen Versuchen ergibt sich in Übereinstimmung mit Schröder und Graf, daß die Sublimatglykosurie beim Kaninchen eine konstante Erscheinung darstellt; sie schwankt beim gefütterten Tiere auf ihrem Höhepunkte zwischen 0,5% und 1%; letzterer Wert wird gelegentlich noch ein wenig überschritten; wie Graf finde ich, daß die Glykosurie auch beim Hungertiere zustande kommt, selbst dann, wenn das Tier bereits vor Beginn das Versuches einige Tage gehungert hat; aber die Zuckerwerte im Harn sind im Hunger deutlich geringer, als beim gefütterten Tiere. Die Diurese bleibt hoch; mit der Zuckerausscheidung geht gleichzeitig eine starke Albuminurie einher; doch kann Zucker gelegentlich auftreten, bevor noch das Eiweiß erscheint.

Was nun die Blutzuckerwerte anlangt, so kann von einer Hyperglykämie (geringen Grades) eigentlich nur einmal die Rede sein. Nach zahlreichen eigenen Erfahrungen schwanken bei gut gefütterten normalen Kaninchen die Zuckerwerte im Plasma etwa zwischen 0,09 und 0,13 %; innerhalb dieses Rahmens halten sich alle Zahlen bis auf eine: Kaninchen II zeigt einmal 0,145 %, einen nicht ganz geringen Anstieg gegen 0,0985 % vom Tage vorher; aber gerade mit dem letzteren ganz normalen Werte fällt die starke Harnzuckerausscheidung zusammen (1—1,3 %), während bei dem Blutzuckerwerte von 0,145 % trotz starker Diurese nur mehr Spuren von Zucker zur Ausscheidung gelangen. Es kann nach den vorliegenden Resultaten gar kein Zweifel sein, daß die Sublimatglykosurie vollständig unabhängig von einer Erhöhung des Blutzuckergehaltes ist; es ist vielmehr so, wie Graf sich vorstellte, ohne es allerdings beweisen zu können, daß trotz eines durchaus normalen Zuckergehaltes im Plasma die Nieren nicht unerhebliche Mengen Dextrose ausscheiden.

## Uran.

Die Glykosurie nach Vergiftung mit Uransalzen ist 1851 von Leconte entdeckt worden. Der Autor soll eine Hyperglykämie dabei vermißt haben. Sein Erklärungsversuch knüpft jedoch nicht an diese Feststellung an, sondern will Respirationsstörungen, die durch Kontraktion der Lungenarterien entstehen, für mangelnde Verbrennung und konsekutive Ausscheidung des Zuckers verantwortlich machen. Woroschilsky (13), der die Uranvergiftung 1889 eingehend studierte, konstatierte Glykosurie bei Hunden, Katzen, Kaninchen, Ziegen, vermißte sie aber bei Vögeln und Fröschen; er glaubt ähnlich wie Leconte, daß Störungen der Respiration für die Entstehung der Glykosurie in Betracht kämen; nur nimmt er eine Störung der inneren Atmung an, indem das Hämoglobin seinen Sauerstoff nicht mehr an die Gewebe abzugeben vermöge. Diese Erklärungen muten uns heute etwas sonderbar an.

Als hepatogen bezeichneten Chittenden und Lambert zu derselben Zeit die Glykosurie, weil ihnen ein rasches Verschwinden des Leberglykogens aufgefallen war.

Untersuchungen des Blutzuckergehalts stellte zuerst H. Meyner (14) an: er erhielt bei 5 Kaninchen folgende Zahlen (Methode Schenck-Knapp): am 2. Tage nach der Vergiftung 0,172 %, am 3. Tage 0,159 %, am 4. Tage 0,136 %, am 5. Tage 0,261 % und am 6. Tage 0,1777 % Zucker im Gesamtblute. Gegen seine Zahlen sind dieselben Einwände zu erheben, wie gegen die von Graf; es fehlt an den Kautelen, ohne welche bei dem labilen Zuckertonus des Kaninchens eine Hyperglykämie nicht ohne weiteres für die bestehende Glykosurie verantwortlich zu machen ist. Immerhin konnte ihn der am 4. Tage erhaltene Wert von 0,136 % doch ein wenig stutzig machen in dem von ihm kurzerhand gezogenen Schlusse, daß die Uranglykosurie sich nicht von den übrigen Formen der künstlichen Zuckerharnruhr unterscheide.

Weitere Angaben über das Verhalten des Blutzuckers stammen von Lépine (15); dieser Autor, der an Hunden experimentierte, kommt zu folgenden Resultaten: in den ersten Stunden nach der Vergiftung sinkt der Blutzucker, später kann man vorübergehend Hyperglykämie finden; diese ist aber sicherlich nicht die Ursache der Glykosurie, da bei öfter wiederholten Bestimmungen sich immer wieder auch ganz normale Werte finden; so fand er bei einem Hunde, der übrigens während des Versuchs hungerte, am Tage nach der Vergiftung 0,158 % Zucker im Blute, ohne daß jedoch der Harn die Fehlingsche Lösung reduzierte; als das zwei Tage später der Fall war (20 g Dextrose in der Tagesmenge) enthielt das Blut nur 0,1 %. Diese Zahlen sind deshalb besonders wichtig, weil sie von einer Autorität auf dem Gebiete der Blutzuckerforschung herrühren. Sie genügen aber doch nicht ganz den Bedingungen, die ich für die Anerkennung einer normal-glykämischen Glykosurie formuliert habe. Einmal sind die Bestimmungen im Gesamtblut und nicht im Plasma ausgeführt, und ich möchte nochmals darauf hinweisen, daß, wenn wir z. B. annehmen, der vorher gleichmäßig auf Körperchen und Plasma verteilte Zucker gehe unter dem Einflusse der Vergiftung ganz aus den Körperchen heraus ins Plasma über, eine Hyperglykämie sich ausbildet, die bei Beschränkung der Untersuchung auf das Gesamtblut vollständig übersehen werden kann. Ferner fehlen bei Lépine Bemerkungen darüber, ob der Harn speziell im Augenblicke der Blutentnahme auf Zucker untersucht worden sei oder ob nur die Tagesmenge berücksichtigt worden ist.

Die gleichen Bedenken gelten gegen die Untersuchungen von Blanck (16) am unvergifteten Kaninchen, die dem Autor ebenfalls normale Blutzuckerzahlen lieferten (vier Fälle mit 0,1 %, 0,104 %, 0,13 %, 0,09 % Zucker im Gesamtblut).

Später ist dann Fleckseder (17) gegen die Lehre Lépines, daß die Uransalze eine dem Phlorhizin ähnliche Einwirkung auf die Niere ausübten, aufgetreten. Bei drei Kaninchen findet er vor der Vergiftung Werte von 0,119 %, 0,109 %, 0,156 %, während vier bis fünf Tage nachher bei beginnender Anurie 0,208 %, 0,226 %, 0,252 % erhalten werden; es ist möglich, daß die ziemlich großen vergiftenden Dosen (0,015—0,035) und der späte Zeitpunkt der Blutentnahme, an dem die Vergiftung, wie die Anurie beweist, schon stark fortgeschritten war, nicht belanglos für die auffallend hohen Blutzuckerwerte sind: in einem Falle, in dem der Autor 18 Stunden nach der Vergiftung bei deutlicher Glykosurie untersuchte, findet er nämlich ein leichtes Sinken des vor der Vergiftung ermittelten Blutzuckers von 0,138 % auf 0,132 %. Fleckseder hat nun weiter bei drei Tieren die Nieren exstirpiert bzw. die Nierenarterien unterbunden und danach Anstiege des Blutzuckers gegen die Normalwerte der betreffenden Tiere beobachtet. Das ist ihm ein zweites bedeutsames Argument gegen die renale Entstehung der Uranglykosurie. Es ist aber bereits oben auseinandergesetzt worden, daß nach den Studien von U. Rose das Kaninchen sich für derartige Experimente nicht eignet, daß die Ausrottung der Nieren an sich außerordentlich starke Erhöhungen des Blutzuckergehaltes (viel stärkere als Fleckseder sie bei seinen nephrektomierten Urantieren fand) im Gefolge haben kann. Den Zahlen Flecksederѕ scheint mir demnach eine Beweiskraft in der Frage der Uranglykosurie nicht zuzukommen.

Hier ist schließlich noch ein Versuch Pollacks (18) zu erwähnen, der dadurch wichtig ist, daß speziell auf den Zuckergehalt des kurz vor der Blutentnahme gelassenen Harns geachtet wurde: bei 0,114 % Zucker im Gesamtblut fand sich deutliche Glykosurie.

Der letztgenannte Autor hat noch von einem andern Gesichtspunkt aus zu erweisen gesucht, daß bei Uranvergiftung die Nieren für den Blutzucker durchlässiger werden. Er machte sich die Erfahrung zunutze, daß nach längere Zeit fortgesetzter Adrenalininjektion oder durch größere Cantharidingaben die Nieren auch gegen einen ziemlich hohen Blutzuckergehalt »fest« werden; ein hyperglykämisierendes Agens wie z. B. Adrenalin oder Diuretin bewirkt dann keine Glykosurie mehr. Gibt man nun aber unter diesen Bedingungen Uran, so tritt wieder Glykosurie auf. Hierzu ist zunächst zu bemerken, daß nach der Uraninjektion etwa zwei Tage vergehen, ehe sich die Zuckerausscheidung manifestiert; in dieser Zeit konnte aber die durch die kontinuierlichen Adrenalininjektionen erzielte Dichtung der Niere wieder zurückgegangen sein, da vom Tage der Uraninjektion ab Adrenalin nicht mehr gegeben wurde. Aber selbst zugegeben, daß die Dichtung noch fortbesteht, so hätte zunächst das Uran nichts weiter geleistet, als diese Dichtung durchbrochen, d. h. bewirkt, daß bei einem Zuckerniveau des Blutes, dem gegenüber sich die Niere infolge einer eigentümlichen Anpassung refraktär verhielt, nun wieder Zucker sezerniert wird. Ein Rückschluß darauf, wie sich die normale Niere gegenüber dem normalen Blutzuckergehalt bei Uranvergiftung verhält, ist daraus nicht ohne weiteres gestattet.

Eigene Untersuchungen an Kaninchen und Hunden führten zu folgenden Ergebnissen:

Kaninchen I (gefüttert).

21. XI. 4 Uhr p. m. 0,005 g Urannitrat subkutan,
gleichzeitig Blutentnahme: **0,108 %** Zucker im Plasma.
22. XI. Harn: Zucker —.
23. XI. 9 Uhr a. m. 50 ccm Harn mit 0,5 % Zucker.
11 Uhr a. m. **0,131 %** Zucker im Plasma.
24. XI. 11 Uhr a. m. **0,138 %** Zucker im Plasma.
gleich darauf Harn abgepreßt: wenige Kubikzentimeter; Zucker + + (spontan war kein Harn gelassen worden).
25. XI. 11 Uhr a. m. **0,1875 %** Zucker im Plasma,
gleich darauf Harn abgepreßt: wenige Kubikzentimeter; Zucker schwach +.
26. XI. Harn: Zucker —.
27. XI. Das Tier stirbt.

Kaninchen II (gefüttert).

21. XI. 5 Uhr p. m. 0,005 g Urannitrat subkutan,
gleichzeitig Blutentnahme: **0,092** Zucker im Plasma.
22. XI. Zucker —.
23. XI. Zucker —; 0,005 g Urannitrat subkutan.

24. XI. 10 Uhr a. m. Zucker — (150 ccm Harn[1])).
12 Uhr a. m. **0,109** % Zucker im Plasma;
gleich darauf Harn abgepreßt: Zucker +.

25. XI. 10 Uhr a. m. Harn: Zucker +.
12 Uhr a. m. **0,134** % Zucker im Plasma;
gleich darauf Harn abgepreßt: Zucker + (38 ccm mit 0,5 %; Albumen + +).
5 Uhr p. m. Harn: Zucker +.

26. XI. 10 Uhr a. m. Zucker schwach +.
4 Uhr p. m. Zucker schwach +.

27. XI. Zucker —.

Kaninchen III (gefüttert) 3000 g.

26. XI. 0,01 g Urannitrat subkutan.

27. XI. Harn: Zucker —.
Plasma: **0,129** % Zucker.

28. XI. 9 Uhr a. m. Harn: Zucker + +.
12 Uhr a. m. Plasma: **0,146** % Zucker;
gleich darauf Harn abgepreßt: Zucker + + (0,55 %).
4 Uhr p. m. Zucker + + im Harn.

29. XI. 9 Uhr a. m. Harn: Zucker + + (0,5 % in 60 ccm)
12 Uhr a. m. Plasma: **0,14** % Zucker;
gleich darauf Harn: 0,6 % Zucker.
4 Uhr p. m. Harn: Zucker + +.

Kaninchen IV (gefüttert) 2500 g.

25. XI. 0,004 g Urannitrat subkutan.

26. XI. 0,005 g Urannitrat subkutan.

27. XI. 12 Uhr a. m. Plasma: **0,129** %.
4 Uhr p. m. Harn: Zucker + +.

28. XI. Harn: (kurz vor der Blutentnahme entleert) Zucker + + (0,6 %).
12 Uhr a. m. **0,109** % Zucker im Plasma.
4 Uhr p. m. Harn: Zucker + +.

29. XI. Kein Harn zu erhalten.
12 Uhr a. m. **0,129** % Zucker im Plasma.
5 Uhr p. m. Beim Auspressen kein Harn zu erhalten.

Kaninchen V (hungert seit 24 Stunden vor Beginn des Versuchs).

3. XII. 0,01 g Urannitrat subkutan;
gleichzeitig **0,15** % Zucker im Plasma.

4. XII. Harn: Zucker in Spuren.

---

1) Trotz kräftiger Reduktion der Fehlingschen Lösung (Probe n. Haines) fand sich polarimetrisch öfter keine deutliche Rechtsdrehung; wie der positive Ausfall der Seliwanoffschen Probe zeigte, war in dem stark alkalischen Harn offenbar ein Teil des Traubenzuckers in Fruchtzucker umgewandelt worden (urinogene Lävulosurie nach Königsfeld).

5. XII. 9 Uhr a. m. Harn: Zucker + (Gärung +).
12 Uhr a. m. **0,129 %** Zucker im Plasma;
gleich darauf Harn abgepreßt: Zucker +.
5 Uhr p. m. Harn abgepreßt: Zucker +.
6. XII. Spontan kein Harn.
12 Uhr a. m. **0,138 %** Zucker im Plasma.
gleich darauf Harn abgepreßt: Zucker + (0,28 % im Gärungssaccharometer).
Abends kein Harn zu erhalten.
7. XII. Kein Harn zu erhalten.
Plasma **0,198 %** Zucker.

Hund I.

2. V. 1 Uhr p. m. Zucker im Gesamtblut **0,102 %**.
0,035 g Urannitrat subkutan.
3. V. 12 Uhr a. m. Harn: 256 ccm mit 0,38 % Zucker und $^{3}/_{4}$ ‰ Albumen.
5 Uhr p. m. Harn: 63 ccm mit 1,05 % Zucker und 5 ‰ Albumen.
4. V. Harn: 320 ccm mit 0,975 % Zucker, Albumen + +.
1 Uhr p. m. **0,15 %** Zucker im Plasma.
6 Uhr p. m. Harn: Zucker +.
5. V. 560 ccm Harn mit 0,45 % Zucker, Albumen +.
11 Uhr a. m. **0,195 %** Zucker im Gesamtblut.
6. V. Der Hund erbricht viel.
7. V. Der Hund wird im Käfig tot aufgefunden.

Hund II (hungert seit 24 Stunden vor Beginn des Versuches) 7800 g.

11. V. 0,01 g Urannitrat subkutan.
12. V. 0,01 g Urannitrat subkutan.
425 ccm Harn mit 0,4 % Zucker, Albumen + +.
13. V. 10 Uhr a. m. 550 ccm Harn mit 0,74 % Zucker.
12 Uhr a. m. **0,095 %** Zucker im Plasma.
6 Uhr p. m. 280 ccm Harn mit 0,795 % Zucker, Alb. + +.
14. V. 10 Uhr a. m. 870 ccm Harn mit 0,64 % Zucker, Alb. + +.
12 Uhr a. m. **0,14 %** Zucker im Plasma.
6 Uhr p. m. 42 ccm Harn mit 0,2 % Zucker.

Hund III[1]), 12 kg.

22. III. 0,01 g Urannitrat subkutan;
gleichzeitig Blutentnahme: Zucker im Plasma **0,11 %**.
23. III. Harn: Zucker + (0,1 %), Albumen +.
Zucker im Plasma **0,076 %**.

---

1) Die Blutzuckerzahlen dieses Versuches hat mir Dr. K. Moeckel in liebenswürdiger Weise zur Verfügung gestellt.

24. III. 0,01 g Urannitrat subkutan.
Zucker im Plasma **0,076** %.
Harn nicht untersucht.
25. III. Zucker im Plasma **0,068** %.
Harn (kurz nach der Blutentnahme gelassen) 0,8 % Zucker.
26. III. Plasma **0,082** % Zucker.
Harn 0,8 % Zucker.
27. III. Harn 0,9 % Zucker, Albumen +.
30. III. Plasma **0,112** % Zucker.
31. III. Plasma **0,105** % Zucker.
Der gleichzeitig gelassene Harn enthält 0,15 % Zucker.

Hund IV, weiblich (hungert seit 24 Stunden vor Beginn des Versuchs).

28. XI. Blutentnahme: **0,078** % Zucker im Plasma.
29. XI. Harn: Zucker Spur, Albumen $^1/_4$ ‰.
30. XI. Harnmenge vom 28./29. und 29./30. 1010 ccm.
12,30 Uhr p. m. Harn: 80 ccm durch Katheter: 0,35 % Zucker, Albumen 1 ‰;
gleich darauf Blutentnahme: Zucker im Plasma **0,103** %.
3 Uhr p. m. Harn: Zucker + +.
1. XII. 9,30 Uhr a. m. 870 ccm Harn mit 0,375 % Zucker
und 90 ccm (durch Katheter entleert) mit 0,375 % Zucker;
gleichzeitig Plasma: **0,0885** %.
2. XII. 12 Uhr a. m. 1420 ccm Harn: Zucker —
und 40 ccm Harn (durch Katheter): Zucker + (0,76 %).
5 Uhr p. m. 200 ccm Harn (durch Kath.) mit 0,25 % Zucker;
gleichzeitig Zucker im Plasma **0,078** %.
8 Uhr p. m. Harn (durch Katheter) Zucker + +.
3. XII. 1450 ccm Harn mit 0,125 % Zucker.
12 Uhr a. m. 50 ccm Harn (durch Kath.) mit 0,25 % Zucker;
gleichzeitig Zucker im Plasma **0,0684** %.
4 Uhr p. m. Harn: Zucker +.
4. XII. Harn: Zucker —, Albumen $^1/_2$ ‰.
5. XII. 9 Uhr a. m. Harn 1140 ccm, Zucker —; das Tier wird von jetzt ab gefüttert.
6. XII. 9 Uhr a. m. Harn 1380 ccm: Zucker + +, Albumen +.
7. XII. 9 Uhr a. m. Harn 900 ccm mit 0,625 % Zucker.
8. XII. 9 Uhr a. m. Harn 1020 ccm: Zucker + +.
12 Uhr a. m. Harn 120 ccm mit 0,625 % Zucker.
Plasma: **0,103** % Zucker.
4 Uhr p. m. Harn: Zucker + +.
9. XII. 9 Uhr a. m. 1950 ccm Harn.
12 Uhr a. m. Harn: Zucker 0,625 %.
Plasma: **0,103** %.
3 Uhr p. m. Harn: feinste Spuren Zucker.
10. XII. 1980 ccm Harn: Zucker —, Albumen +.
11. XII. 330 ccm Harn: Zucker —, Albumen +.
Der Hund zeigt noch nach Wochen geringe Albuminurie, bei im übrigen nicht gestörtem Befinden.

### Hund V, 11,5 kg.

(Der gleiche, der am 5. XII. 12. Kal. bichrom. erhalten hatte, siehe unter Chrom.) Das Befinden des Tieres war während des Versuches ausgezeichnet, die Harnmengen stiegen auf der Höhe der Zuckerausscheidung bis zu 2 l an.

| | |
|---|---|
| 7. III. 13. | 0,01 g Urannitrat subkutan. Zucker —. |
| 8. | » Spur. |
| 9. | » +. |
| 10. | » + +. |
| 11. | » + +, Albumen +. |
| 12. | » + +. |
| 13. | » + + (0,6 % Gärung). |
| 14. | » + +. |
| 15. | » +. |
| 16. | » +. |
| 17. | » —. |
| 18. | » —. |
| 19. | 0,01 g Urannitrat subkutan. Zucker —. |
| 20. | » —, Albumen Spur. |
| 21. | » Spur. |
| 22. | » +. |
| 23. | » + +. |
| 24. | » + +, Albumen +. |
| 25. | » + + (1,3 % Gärung). |
| 26. | » + +. |
| 27. | » + +. |
| 28. | » +. |
| 29. | » —, Albumen Spur. |
| 30. | 0,01 g Urannitrat subkutan. Zucker —. |
| 31. | » Spur. |
| 1. IV. | » +. |
| 2. | » früh +. |
| | » nachm. + +. |
| 3. | » + + (0,3 % Gärung). |
| 4. | 8 Uhr a. m. Zucker + + (0,4 % Gärung) durch Katheter entleert. |
| | 9,30 Uhr a. m. Zucker + + (0,5 % Gärung). |
| | Plasma: **0,055 %**. |
| | 10,30—11,30 Uhr a. m. Exstirpation beider Nieren in Morphin-Äthernarkose. |
| | 5 Uhr p. m. Plasma: **0,0858 %**. |
| 5. | 11 Uhr a. m. Plasma: **0,088 %**. |
| 7. | Der Hund wird tot aufgefunden. |

Die Versuche in ihrer Gesamtheit ergeben ein befriedigendes Bild vom Ablauf des Urandiabetes. Man sagt wohl mit Recht »Diabetes«, denn eine einzige Injektion genügt, um tagelang dauernde Zuckerausscheidung (bei Hund IV 11 Tage) hervorzubringen; darauf hat übrigens Woroschilsky schon hingewiesen. Die Glykosurie nach Uranvergiftung ist bei Kaninchen und Hunden eine absolut regelmäßige Erscheinung. Mit Lépine finde ich, daß sie beim hungernden Tiere ebenfalls zustande kommt; eine Angabe Löwis (19) in Noordens Handbuch der Pathologie des Stoffwechsels, daß sie bei fastenden Tieren fehle, ist demnach zu korrigieren. Nicht einmal die Stärke der Glykosurie, die 1 % selten überschreitet, braucht im Hunger vermindert zu sein (s. Hund II), doch kommt das unzweifelhaft vor (Hund IV); interessanterweise kann sogar bei fortgesetzter Nahrungsentziehung die Zuckerausscheidung ganz versiegen, um nach Wiederaufnahme der Fütterung alsbald wieder deutlichst hervorzutreten.

Was nun das Verhalten des Blutzuckers anlangt, so lehren meine Versuche, wie die in der Literatur vorhandenen Widersprüche sich lösen. Fleckseder hat mit seinen hohen Zahlen ganz recht; ich bin ihnen auch begegnet (Kaninchen I und V); aber sie finden sich erst in einem fortgeschrittenen Stadium der Vergiftung, wenn die Zuckerausscheidung im Harn eher wieder gering ist und die Tiere anurisch zu werden beginnen. Verfolgt man aber die Blutzuckerkurve beim Kaninchen systematisch, dann ergibt sich, daß zunächst die Blutzuckerkonzentration ganz normal bleiben kann, trotzdem ein deutlich zuckerhaltiger Harn abgesondert wird; meist bewegen sich allerdings die Werte an der oberen Grenze der Norm oder überschreiten sie ganz wenig; aber auch die Zahlen, die höchstens erreicht werden, 0,145 % würden bei einem gesunden Kaninchen niemals genügen, um Zucker in den Harn übertreten zu lassen[1]). Will man also auch beim Kaninchen ein geringes Ansteigen des individuellen Blutzuckerspiegels zugeben, so läßt sich doch andererseits mit Sicherheit sagen, daß die Glykosurie keine Folge dieses geringfügigen Anstieges ist, sondern daß die beiden Erscheinungen völlig unabhängig nebeneinander herlaufen.

---

1) Nach Pollak beginnen Kaninchen mit geringer Diurese bei etwa 0,25 % Zucker im Gesamtblut Traubenzucker im Harn auszuscheiden; ist die Diurese sehr ausgiebig, dann kann von einem Blutzuckerwerte von 0,17 % aufwärts bereits Glykosurie eintreten. Die Zahlen im Plasma liegen zweifellos höher, da, wie erwähnt, die roten Blutkörperchen des Kaninchens oft sehr arm an Zucker sind. Bei Traubenzuckerzufuhr per os reichte in einem eigenen Falle ein Plasmazuckergehalt von 0,3 % nicht aus, um Zucker in den Harn zu treiben.

Einen etwa doch noch skeptischen Beurteiler dürften die Versuche am Hunde überzeugen. Hier zeigt sich, daß eine Hyperglykämie nur dann — in einem allerdings recht langsamen Tempo — sich entwickelt, wenn die vergiftende Dosis unter schwerer Störung des Allgemeinbefindens rasch zum Tode führt (Hund I); wählt man die Gabe so, daß das Tier nach höchstens vorübergehend sich bemerkbar machenden Zeichen leichten Krankseins völlig munter weiter lebt, so fehlt in täglich wiederholten Untersuchungen jede Spur einer Hyperglykämie (z. B. Hund II: 0,095 % Zucker im Plasma bei 0,75 % im Harne), ja die Werte stellen sich recht tief ein und können gegen den vor der Vergiftung ermittelten Ausgangswert sogar stark nach unten verschoben sein[1]) (0,11 % — 0,076 % — 0,068 % bei Hund III) bzw. sie sinken nach geringem Anstieg wieder ab bis unter den an sich schon niedrigen Anfangswert (0,078 % — 0,103 % — 0,0885 % — 0,078 % — 0,0684 % bei Hund IV). Bei Hund V endlich, bei dem der Diabetes etwa drei Wochen besteht, finden wir mit 0,055 % (bei 0,5 % Harnzucker) den niedrigsten Plasmazuckerwert. Es kann also der Urandiabetes mit einer ausgesprochenen Hypoglykämie verlaufen.

Es war schließlich noch derjenige Versuch vorzunehmen, der in bezug auf die Alternative Nieren- oder Stoffwechseldiabetes als Experimentum crucis angesehen werden darf: die Untersuchung des Blutzuckergehaltes nach Exstirpation der Nieren. Dieser Eingriff

---

1) Der individuelle Ausgangswert und nicht eine generelle Mittelzahl werden solchen Versuchen stets zugrunde zu legen sein, doch interessiert auch der obere Grenzwert des normalen Tieres, um Anstiege des Blutzuckers als noch physiologisch oder bereits hyperglykämisch beurteilen zu können. Für den Hund liegen nun eine Anzahl von Angaben in der Literatur vor, die auffallend starke Schwankungen von Tier zu Tier erkennen lassen (De Meyer 0,04—0,19 %, Takahashi 0,08—0,19 %, Michaelis und Rona 0,1—0,22 %); andere Autoren ziehen allerdings die Grenzen viel enger (Abderhalden 0,07—0,11 %, Rinderspacher 0,09—0,12 %, Rot 0,09—0,12 %, Lépine 0,08 % als Mittelwert einer großen Anzahl von Bestimmungen). Alle diese Angaben beziehen sich auf das Gesamtblut. Ich möchte mich durchaus den letztgenannten Autoren anschließen und annehmen, daß die höheren Werte der anderen zum guten Teil als Fesselungshyperglykämien oder als alimentäre Hyperglykämien nach amylaceenreicher Mahlzeit zu deuten sind. In den sorgfältigen Untersuchungen von Embden, Lüthje und Liefmann über die Schwankungen des Blutzuckers mit der Außentemperatur, in denen jede Erregung und jeder Zwang bei den Hunden nach Möglichkeit auszuschalten versucht wurde, sind selbst in kühlerer Umgebung Zahlen über 0,108 % im Gesamtblut nicht zur Beobachtung gelangt; nach meinen eigenen Erfahrungen schwanken die Zahlen im Plasma bei Entnahme kleiner Blutmengen aus der Ohrvene des ruhig stehenden Tieres etwa zwischen 0,08 und 0,12 %.

muß, wie bereits betont, unbedingt am Hunde ausgeführt werden, da nach den eingehenden Studien von Rose das Kaninchen auf die Nierenausschaltung an sich mit hochgradiger Hyperglykämie reagiert.

Das Resultat des Versuches entsprach den gehegten Erwartungen. Das Tier wies unmittelbar vor der Operation einen Zuckergehalt des Plasmas von 0,055 % (bei 0,5 % Harnzucker) auf; 5½ Stunden nach Beendigung des Eingriffs betrug der Plasmazucker 0,0858 %, war also nach unseren Auseinandersetzungen über die physiologischen Schwankungen des Blutzuckers beim Hunde noch als ziemlich niedrig normal zu bezeichnen. Von einer Hyperglykämie, wie sie bei einer pankreatischen, hepatischen, sympathikogenen Glykosurie nach Ausschaltung der Nierentätigkeit unbedingt hätte eintreten müssen, kann füglich nicht die Rede sein. Auch am nächsten Tage hat sich der Blutzuckergehalt nicht geändert (0,088 %). Was den geringen Anstieg gegen die vorher bestehende Hypoglykämie betrifft, so könnte er auf die Morphinäthernarkose, die Fesselung, den operativen Eingriff zurückgeführt werden; da sich die Erhöhung aber auch am nächsten Tage noch erhält, so ist es wahrscheinlicher, daß nach Aufhören des renal bedingten Zuckerabflusses die dadurch erniedrigte Blutzuckerkonzentration wieder zu ihrem Normalwerte zurückkehrt oder aber auch beim Hunde deutet sich jene Tendenz zur Blutzuckersteigerung nach Nephrektomie an, die beim Kaninchen so erheblich wirksam wird.

### Chrom.

Experimentelle Glykosurie nach Chromatintoxikation ist 1885 zuerst von Véron (20) mitgeteilt worden. Spuren von Zucker sind auch bei Vergiftungen von Menschen zur Beobachtung gelangt (Pal [21], Lohr [22]). Eingehend studiert wurde die Chromatglykosurie von v. Kossa, der feststellte, daß sie bei Kaninchen, Hunden, Pferden und Tauben erzielbar ist. Höhere Grade (über 1,2 %) erreicht die Zuckerausscheidung auch bei dieser Metallvergiftung nicht. Bemerkenswert ist, daß nach v. Kossa (23) einmalige Injektion einer kleinen Giftmenge wochenlang dauernde Glykosurie zur Folge haben kann, ganz ähnlich wie wir das bei Besprechung der Uranglykosurie erwähnt haben.

Das Verhalten des Blutzuckers untersuchte v. Kossa bei drei Hunden, und fand am Tage nach der Vergiftung, an dem die Tiere bereits Zucker ausgeschieden, nur sehr geringe Erhöhungen gegen die vor der Vergiftung bestehende Konzentration des Zuckers im Gesamtblut (Hund I von 0,056 % auf 0,076 %, Hund II von 0,1094 % auf 0,1224 %, Hund III von 0,0712 % auf 0,0878 %). Das sind Verschiebungen, wie sie durchaus im Rahmen des Physiologischen liegen. Leider sind ähnlich wie bei Lépine die Blut-

zuckerwerte nicht eng zwischen zwei zuckerhaltige Harne eingeschlossen, so daß man noch den Einwand einer intermittierenden Hyperglykämie, die dem Autor entgangen sei, erheben kann.

Beim Kaninchen fand Blanck in drei Bestimmungen normale Mengen (0,1 %; 0,1 %; 0,13 %); demgegenüber stehen zwei Versuche Pollaks (24) mit erheblicher Hyperglykämie (0,24 % und 0,256 %); gegen Pollaks Zahlen läßt sich das gleiche vorbringen wie gegen die von Fleckseder bei den uranvergifteten Kaninchen erhaltenen; es handelt sich auch hier wieder um schwer vergiftete Tiere in einem vorgeschrittenen Stadium der Intoxikation, von denen eines trotz der Hyperglykämie nicht einmal mehr Zucker im Harne aufwies.

In einem eigenen Versuch am Hunde wollte ich zunächst feststellen, ob auch die Chromglykosurie von der Nahrungszufuhr unabhängig ist und ferner durch Vermeidung der gegen v. Kossa noch zu erhebenden Einwände den Mangel einer Hyperglykämie sicher stellen.

Hund (hungert seit 24 Stunden vor Beginn des Versuches).

5. XII. Blutentnahme **0,104** % Zucker im Plasma
0,05 g Kal. chrom. subkutan
6. XII. 9 Uhr a. m. Harn: Zucker —
12 Uhr a. m. 22 ccm Harn durch Katheter entleert.
Zucker + (0,5 %, Gärung); Albumen +
Gleichzeitig Blutentnahme: **0,116** % Zucker im Plasma.
7. XII. 1500 ccm Harn innerhalb der letzten 48 Stunden.
12 Uhr a. m. 10 ccm Harn durch Kath: Zucker +; Alb. +;
gleichzeitig Blutentnahme: **0,098** % Zucker im Plasma.
8. XII. Harnmenge 320 ccm. Zucker in Spuren
12 Uhr a. m. **0,093** % Zucker im Plasma.
4 Uhr p. m. Harn: Zucker in Spuren.
9. XII. 750 ccm Harn: Zucker —.
Der Hund wird von jetzt ab gefüttert.
10. XII. 1220 ccm Harn: Zucker + +; Albumen Spur.
11. XII. 1180 ccm Harn: Zucker —.
Der Hund wird nicht weiter untersucht, befindet sich dauernd völlig wohl.

Es geht aus dieser Blutzuckerkurve mit Sicherheit hervor, daß der Chromsäurediabetes auch bei hungernden Tieren auftritt und daß der Zuckerspiegel im Plasma zu der Zeit, zu der die Nieren Zucker absondern, abgesehen von ganz leichten Schwankungen in beiden Richtungen, unbewegt bleibt.

Auch beim mit Chrom vergifteten Tiere durch Exstirpation der Nieren das letzte Glied in der Beweiskette zugunsten der renalen Natur des Diabetes beizubringen, schien sich mir zu erübrigen, da

sich bei v. Kossa einige Blutzuckerbestimmungen bei Hunden nach Unterbindung der Ureteren finden.

Hund I.

27. VII. 0,1 Kal. chrom.
28. VII. desgl.
11 Uhr a. m. Ureterenunterbindung
5 Uhr p. m. 0,068 % Zucker im Gesamtblut
29. VII. 7 Uhr a. m. 0,086 % » » »

Hund II.

9. IX. 0,1 Kal. chrom.
10. IX. desgl.
11 Uhr a. m. Ureterenunterbindung
4,30 Uhr p. m. 0,129 % Zucker im Gesamtblut
11. IX. 11 Uhr a. m. 0,134 %.

Hund III.

30. IX. 0,1 Kal. chrom.
1. X. desgl.
11 Uhr a. m. Ureterenunterbindung
5 Uhr p. m. 0,089 % Blutzucker.

Hund IV.

3. X. 0,1 Kal. chrom.
4. X. desgl.
10 Uhr a. m. Ureterenunterbindung
4,30 Uhr p. m. 0,1125 % } Blutzucker.
5. X. 0,124 % }

Es ergibt sich aus diesen Zahlen, daß auch bei der Chromatglykosurie durch Behinderung der Harnsekretion eine Hyperglykämie nicht hervorgerufen wird.

## Cantharidin.

P. F. Richter (25) hat 1899 angegeben, daß das Cantharidin, Kaninchen in Dosen von 0,0005 bis 0,0025 g subkutan injiziert, zu Zuckerabscheidung Veranlassung gäbe. Bei manchen Tieren genügt nach ihm die einmalige Einspritzung der Minimaldosis, bei anderen ist diese mehrere Tage lang zu wiederholen, ehe der Erfolg sichtbar wird. Auf einen positiven Ausgang ist, wie er sagt, mit ziemlicher Sicherheit zu rechnen, doch will er nicht verschweigen, daß bei manchen Tieren sich eine Glykosurie auf keine Weise erzielen lasse. Leider macht er keine genaue Mitteilung über die Gesamtzahl der von ihm verwendeten Tiere und über das prozentische Verhältnis der Versager. Ich selbst habe mich nämlich, obwohl ich mich streng an die Vorschriften Richters hielt, bei fünf Kaninchen vergeblich bemüht, Glykosurie zu erzeugen: die Tiere erhielten täglich 0,0005 g Cantharidin, in Äther aceticus gelöst, subkutan injiziert; doch fand sich

bei keinem, obwohl die Injektion fünf Tage lang wiederholt wurde, jemals auch nur eine Spur reduzierender Substanz im Harne, während die rasch auftretende Albuminurie die nierenschädigende Wirkung des Präparates zur Genüge bewies. Während die bisher besprochenen Glykosurien als ganz konstant und regelmäßig eintretende Phänomene zu bezeichnen waren, zeigt die Cantharidinglykosurie offenbar ein sehr wechselvolles Verhalten, und es läßt sich ihr deshalb keine sehr große Bedeutung beimessen, zumal sie nach Richter in 24 Stunden bereits wieder abgeklungen und durch erneute Gaben des Giftes nicht mehr reproduzierbar war, ganz im Gegensatz zu den übrigen Nierengiftglykosurien, für die es ja charakteristisch ist, daß einmalige Applikation ein länger dauerndes Zuckerharnen herbeiführt.

Beim Hunde ist nach Lépine (26) ein negatives Resultat zu verzeichnen; denn man kann doch wohl kaum von einer Cantharidinglykosurie des Hundes sprechen, wenn von zwölf Tieren, denen 0,0004 bis 0,003 g pro Kilogramm Körpergewicht injiziert wurden, zwei Spuren Zuckers aufwiesen.

Den Blutzucker hat Richter bei vier Tieren nur ganz wenig ansteigen sehen (0,095 % auf 0,112 %; 0,116 % auf 0,124 %; 0,1 % auf 0,135 %; 0,128 % auf 0,146 %); leider sind seine Angaben hierüber so summarisch, daß man nicht einmal ersehen kann, ob diese Tiere sämtlich überhaupt Zucker ausgeschieden haben, geschweige denn, ob die Blutzuckerbestimmung mit der Glykosurie koinzidierte. Daß die Catharidinvergiftung nicht zu einer nennenswerten Hyperglykämie führt, habe ich auch bei zwei meiner, wie gesagt, aglykosurischen Tiere feststellen können: im ersten Falle stieg der Zuckergehalt von 0,1 % auf 0,138 % am Tage nach der Vergiftung, im zweiten Falle fand sich, ebenfalls einen Tag nach der ersten Gabe, 0,108 %. Beim Hunde konstatierte Lépine eher eine Hypoglykämie.

Nach dieser Darlegung wird man mir vielleicht beipflichten, wenn ich meine, daß man neben den so prägnanten Nierengiftglykosurien, wie sie durch die Schwermetalle hervorgerufen werden, das Cantharidin höchstens in parenthesi nennen darf.

## Zusammenfassung.

Nach Besprechung der einzelnen Formen sei noch kurz ein Gesamtbild des experimentellen renalen Diabetes entworfen. Es werden hierbei die durch Sublimat, Uran, Chrom hervorgerufenen Glykosurien als »Diabetes« deshalb bezeichnet, weil die einmalige Injektion einer kleinen Giftdosis genügt, um tagelang dauernde Zuckerausscheidungen zu erzeugen und weil es durch Wiederholung der Giftdosis beim Abklingen der Glykosurie immer wieder von neuem gelingt, die Zuckerausscheidung hervorzurufen, d. h. also sie zu einer dauernden zu machen (vgl. Hund V). Dem renalen Diabetes stehen gegenüber transitorische renale Glykosurien — angebliche oder wirkliche —, die später betrachtet werden sollen.

Über die Berechtigung von »renalem« Diabetes zu reden, also die Zuckerabscheidung auf eine Alteration der Nierenfunktion zu beziehen, wird im theoretischen Teile gehandelt werden, im Zusammenhange mit anderen Vorstellungen, die man sich über das Zustandekommen der vorliegenden experimentellen Formen vielleicht noch machen könnte.

Sieht man von Cantharidin ab, so sind die verwendeten diabetogenen Körper sämtlich anorganische Schwermetalle, welche die Eigenschaft haben, eigenartige Nephropathien zu erzeugen: bei schwerer Vergiftung erscheinen die Epithelzellen der gewundenen Harnkanälchen in großem Umfange nekrotisch, während das Glomerulusfilter fast unversehrt zu sein scheint; schon Dosen, die erst nach längerer Zeit tödlich wirken, haben, wie die Untersuchungen Webers (27) bei der subakuten Chromatvergiftung des Hundes, die Pohls (28) bei subakuter Uranvergiftung des Kaninchens zeigten, diesen schwerschädigenden Einfluß auf die Zellen der Tubuli contorti. Das klinische Korrelat dieses anatomischen Bildes ist eine akut einsetzende Polyurie, die zunächst, wie Weber am Hunde feststellte, eine Retention harnfähiger Substanzen (etwa der Chloride, Phosphate) durchaus verhindert, wie Pohl bei seinen Kaninchen zeigte, sogar zu einer bedenklichen Verarmung des Körpers an Aschebestandteilen (Chloriden, Sulfaten, Basen) führen kann. Allmählich ergeben sich dann Schwierigkeiten für die Ausscheidung zugeführten Kochsalzes, und das Finale ist eine komplette Anurie, die bei intensivster Vergiftung nach ganz temporärer Steigerung der Diurese alsbald das Bild beherrscht, wie z. B. bei der akuten Sublimatvergiftung des Menschen. Schlayer (29) hat die Erfahrungen Webers in eingehenden Studien am Kaninchen bestätigt.

Wählt man die Giftmenge so klein, daß die Tiere überhaupt nur vorübergehend erkranken, wie das in meinen eigenen Versuchen, z. B. bei dem uranvergifteten Hund IV und V und dem mit Chrom vergifteten Tiere, geschehen ist, dann tritt überhaupt nur das erste Stadium der Vergiftung hervor: neben der Eiweißausscheidung kommt es zu langdauernder Polyurie, die gerade in diesem Falle exzessive Grade erreichen kann (bis zu 1500 cm pro Tag beim hungernden, bis zu 2000 cm beim gefütterten Tiere).

Schlayer hat mit Hilfe der Registrierung des Nierenvolumens die Anspruchsfähigkeit der Nierengefäße bei den in Rede stehenden Vergiftungen geprüft und gezeigt, daß das Spiel der Gefäßmuskulatur zu einer Zeit, in der bereits hochgradige Zerstörung der Tubuli vorliegt, auf reflektorische, konstriktorische und diuretische Reize noch ausgezeichnet zu sein pflegt.

Im Mittelpunkte dieses ziemlich gut zu umreißenden Bildes einer toxischen Nephropathie steht als unmittelbarer Ort der Einwirkung der Schwermetalle offenbar der sekretorische Abschnitt der Niere, während der filtrierende Glomerulus und die resorbierende Henlesche Schleife wenig beteiligt sind[1]).

Diese Affektion der sekretorischen Elemente wird nun konstant begleitet von einer Glykosurie mäßigen Grades (0,5 %—1,0 %), die sich in gewissen Grenzen als unabhängig von der Nahrungszufuhr erweist und bei einem Blutzuckergehalte sich entwickelt, der nach oben höchstens im Rahmen des Physiologischen schwankt, nicht selten aber unter den Normalwert des betr. Individuums absinkt und selbst nach Ausschaltung der Nieren sich nicht erhöht. Der rein aus diesem Sachverhalt sich ergebende Eindruck, daß die Glykosurie renalen Ursprungs sei, wird durch die Tatsache, daß die Metallgifte am sekretorischen Apparat der Niere angreifen, noch verstärkt.

Es erscheint nun sehr bedeutsam, daß die Zuckerausscheidung gelegentlich der Albuminurie vorausgeht und daß die Glykosurie, gerade bei der leichten Form der Vergiftung, in ihrer Eigenart besonders deutlich hervortritt, indem sie sich als eine der Nierenerkrankung in deren ganzem Verlaufe koordinierte Erscheinung darstellt. Es ist wahrscheinlich, daß das Metall zunächst nicht eine Schädigung und Funktionshemmung[2]), sondern eine biologische Alteration der Epithelzelle hervorbringt, die als gesteigerte Funktion in Erscheinung treten kann: die Polyurie z. B. ist gewiß ein Reizsymptom; Schlayer bezieht sie auf eine Überempfindlichkeit der Nierengefäße, aber warum sollte sie nicht zum Teil wenigstens auch Ausdruck einer Überempfindlichkeit der Tubuli sein? Daß diese unter Umständen reichlich Wasser sezernieren können, lehrt das Beispiel der Phlorhizindiurese, lehren die Fälle von Diabetes insipidus, in denen die Gefrierpunktserniedrigung des Harnes weit geringer ist als die des Blutes. Schlayer denkt übrigens selbst neben der Übererregbarkeit der Gefäße auch an eine Überfunktion der Tubuli im ersten Stadium der Vergiftung, weil zugleich mit der Polyurie eine auffallend gute Kochsalzausscheidung zu beobachten sei. Ein

---

1) Siehe die feinere Histologie der Nierenveränderungen nach der Schwermetallvergiftung bei T. Suzuki, Die Morphologie der Nierensekretion unter physiologischen und pathologischen Bedingungen. G. Fischer, Jena 1912.

2) Baehr (Deutsches Arch. f. klin. Med., Bd. 109) zeigte neuerdings, daß Vergiftung des Kaninchens mit sehr kleinen Urandosen, die aber bereits die typische Polyurie hervorrufen, zu mikroskopisch nachweisbarer Veränderung der Epithelien in den gewundenen Harnkanälchen nicht zu führen braucht.

solches Reizungssymptom scheint mir nun auch der Übertritt von Zucker in den Harn zu sein: eine latente Funktion, die sonst erst unter dem Andrange von Traubenzucker auf der Blutseite geweckt wird, tritt hier unter dem Einfluß des Giftes auch bei ganz normaler Konzentration des Zuckers in den Säften in die Erscheinung; im theoretischen Teil wird diese Vorstellung noch näher auszuführen sein.

### c) Die transitorischen renalen Glykosurien.

Als vorübergehende normal- oder hypoglykämische Glykosurien sind bis jetzt beschrieben worden: die Salzglykosurie (Underhill und Closson), die Glykosurie nach Injektion von Organextrakten (Lépine) und antipankreatischem Serum (de Meyer), sowie endlich die negative Phase nach hyperglykämisierenden Eingriffen (Bang).

#### 1. Die Salzglykosurie.

Bock und Hoffmann (30) haben 1871 mitgeteilt, daß eine 1 %ige Kochsalzlösung, welche mit einer Geschwindigkeit von mindestens 5 ccm pro Minute in das Gefäßsystem von Kaninchen einfließt (merkwürdigerweise bevorzugten sie dabei eine periphere Arterie), zunächst Polyurie und nach einiger Zeit auch Glykosurie hervorrufe. Bei Hunden ist, wie Külz zeigte, diese Art der Glykosurie nicht erzielbar. Steigerung der Einflußgeschwindigkeit läßt, wie Bock und Hoffmann weiter fanden, den Zucker rascher, manchmal fast gleichzeitig mit Beginn der Harnflut erscheinen. Denselben Effekt hat, wie M. H. Fischer nachwies, Erhöhung der Konzentration der NaCl-Lösung. Der gleiche Autor betont, daß Injektion der Salzlösung in die Carotis schon bei viel geringeren Flüssigkeitsmengen und sehr rasch zur Zuckerabsonderung führe; diese Form der Kochsalzglykosurie braucht hier aber nicht berücksichtigt zu werden, da sie nach Underhill und Closson von starker Hyperglykämie begleitet ist. Dagegen behaupten sie, daß die Einleitung der Lösung in eine Vene zu einer beträchtlichen Hypoglykämie führe, und sehen deshalb die Glykosurie als Folge gesteigerter Durchlässigkeit der Niere an. Einen weiteren Beweis für ihre Ansicht erblicken sie darin, daß Zusatz von Kalziumsalzen zu der Kochsalzlösung die Glykosurie hintanhalte; von den Kalziumsalzen aber sei es bekannt, daß sie die Durchlässigkeit der lebenden und der überlebenden Niere vermindern.

Untersuchungen des Blutzuckergehaltes sind übrigens schon von Bock und Hoffmann angestellt worden und führten diese Autoren zu dem Ergebnis, daß in dem Augenblicke, in dem die ersten Spuren Zuckers im Harn auftreten, der Blutzucker nicht höher zu sein brauche, als sie ihn sonst bei Kaninchen gefunden hatten (etwa 0,1 %), daß er dagegen im Verlaufe der Glykosurie allmählich ansteige. Obwohl ihre Blutzuckerzahlen beim Kaninchen (0,07—0,11 %) unseren heutigen durchaus entsprechen, möchte ich doch, da sie das Blut aus der Carotis des aufgebundenen Tieres entnahmen, glauben, daß sie infolge ihrer modernen Ansprüchen nicht mehr genügenden Methodik (Titrieren mit Fehlingscher Lösung)

zu niedrig ausgefallen sind. Immerhin dürfte höchstens eine mäßige Hyperglykämie vorgelegen haben, die jedenfalls beim Auftreten der ersten Spuren Zuckers nicht stärker geworden zu sein scheint.

Underhill und Closson (31) spritzten $^1/_2$-molekulare (also etwa dreiprozentige) Kochsalzlösung in die Ohrvene von Kaninchen ein, etwa 90 ccm in zwölf Minuten; ob ihre Tiere aufgebunden waren, geben sie nicht an. Von fünf Versuchen, die gleichartig ausgefallen sein sollen, geben sie einen ausführlich wieder: In diesem fanden sie etwa 24 Minuten nach Beginn des Experimentes 0,05 % Zucker im Gesamtblut bei reichlichem Zuckergehalte des Harns, während normale Kaninchen nach ihren Untersuchungen 0,167 % Zucker im Blute aufweisen. Das wäre eine ganz außerordentlich starke Hypoglykämie, die auffallen muß, da nach M. H. Fischer die Menge des Harnzuckers recht geringfügig ist und über 0,4 % nicht hinausgeht. Auf Verdünnung des Blutes durch die Kochsalzlösung ist das Absinken des Blutzuckers nicht zu beziehen, da vergleichende Hämoglobinbestimmungen vor und während der Infusion so geringe Differenzen ergaben, daß mit einem schleunigen Regulationsmechanismus zur Aufrechterhaltung der normalen Blutflüssigkeitsmenge gerechnet werden darf.

In eigenen Versuchen ergab sich folgendes:

Bei zwei Kaninchen, die nicht aufgebunden waren, wurde $^1/_2$-molekulare Kochsalzlösung in die Ohrvene injiziert, dem ersten 90 ccm in fünfzehn Minuten, dem zweiten 60 ccm in zwölf Minuten. Beide Tiere schieden keinen Zucker im Harn aus; bei dem ersten fand sich vor Beginn der Injektion ein Blutzuckerwert von 0,137 %, ein Stunde später 0,136 %.

Drei weitere Kaninchen wurden aufgebunden und zweien die Flüssigkeit in die Jugularis, einem in die Ohrvene infundiert; bei allen fand sich kurz nach Beendigung des etwa eine Viertelstunde dauernden Einfließens Zucker im Harn.

Im einzelnen gestalteten sich die drei Versuche folgendermaßen:

Kaninchen A.

20. XII. 10,10 Uhr a. m.—10,25 Uhr a. m. fließen 110 ccm 2,95 %iger NaCl-Lösung in die Jugularis.
10,10 Uhr a. m.: Zucker im Plasma **0,202** %.
10,25 Uhr a. m.: Der Harn beginnt die Hainessche Lösung zu reduzieren.
10,30 Uhr a. m.: Haines +; gleichzeitig Blutentnahme: **0,17** % Zucker im Plasma.
10,35 Uhr a. m.: Haines +; 0,12 % Zucker.
10,49 Uhr a. m.: Haines ++.
11 Uhr a. m.: desgl. 0,25 % Zucker; gleichzeitig Blutentnahme: **0,201** % Zucker im Plasma.
5 Uhr p. m.: Haines ++; 0,4 % Zucker.

Kaninchen B.

21. XII. 10,25 Uhr a. m.—10,37 Uhr a. m. laufen 100 ccm 2,95 %iger NaCl-Lösung in die Jugularis.
9,44 Uhr a. m.: Blutentnahme: **0,122 %** Zucker im Plasma.
10,42 Uhr a. m.: Haines schwach +.
10,45 Uhr a. m.: Haines +.
10,48 Uhr a. m.: desgl.
10,54 Uhr a. m.: Blutentnahme: **0,2 %** Zucker im Plasma.
10,58 Uhr a. m.: Haines +.
11,2 Uhr a. m.: Haines Spur.
11,20 Uhr a. m.: Zucker —.

Kaninchen C.

21. XII. 3,52 Uhr p. m.—4,07 Uhr p. m. laufen 90 ccm 2,95 %iger NaCl-Lösung in die Ohrvene.
4,7 Uhr p. m.: Haines —.
4,12 Uhr p. m.: desgl.
4,17 Uhr p. m.: Haines; Spur.
4,22 Uhr p. m.: Haines +.
4,27 Uhr p. m.: Haines +; 0,32 % Zucker; gleichzeitig Blutentnahme: **0,274 %**.
4,47 Uhr p. m.: Haines + +; 2,5 % Zucker. Zucker im Plasma **0,312 %**.

Wenn es gestattet ist, aus dieser relativ geringen Zahl von Versuchen Schlüsse zu ziehen, so würde sich ergeben, daß die Kochsalzinfusion beim Kaninchen, wenn es eine zwanglose Haltung einnimmt und keinen operativen Eingriff erleidet, zu einer Glykosurie nicht zu führen braucht; der Blutzucker verändert unter solchen Umständen seinen Ausgangswert nicht. Bindet man die Tiere auf, so findet man Hyperglykämien (0,274 %; 0,17 %; 0,2 %; die Normalwerte bei Kaninchen sind, wie erwähnt, 0,09—0,13 %); aber diese Hyperglykämie braucht nicht unbedingt Folge der Infusion zu sein; denn bei Tier III, dem nach Aufbinden und Freilegen der Jugularis Blut entnommen wurde, findet sich bereits vor Beginn des Einfließens ein Wert von 0,202 %: es kann sich also um Blutzuckersteigerung durch Fesselung oder sensible Reizung handeln. Zwei von den Blutzuckerwerten (0,17 % und 0,2 %), die ich nach eigener Erfahrung und denen anderer Autoren bereits als hyperglykämisch bezeichne, stimmen mit dem überein, was Underhill und Closson als Normalwert des Blutzuckers bei Kaninchen angeben (0,167 % im Gesamtblut), wenn man berücksichtigt, daß die Zahlen im Plasma meist höher liegen als im Vollblut. Die Autoren haben wahrscheinlich bei

ihren Bestimmungen nicht alle hyperglykämisierenden Einflüsse sorgfältig ausgeschaltet.

Ich kann demnach Underhill und Closson nicht beipflichten, wenn sie angeben, daß durch die Infusion der Blutzuckergehalt stark erniedrigt wird (auf 0,05%), bin aber andererseits mit ihnen der Meinung, daß eine renale Komponente bei der Entstehung der Salzwasserglykosurie eine Rolle spielt. Fehlt allerdings die Hyperglykämie ganz, dann kommt, wie meine ersten beiden Versuche zeigen, wenigstens bei Verwendung $^1/_2$-molekularer NaCl-Lösung eine Zuckerausscheidung nicht zustande. Andererseits ist aber der Grad der Hyperglykämie, den man bei den aufgebundenen Tieren konstatiert, eigentlich nicht hoch genug, um beim Kaninchen an und für sich zur Glykosurie zu führen. Wir wissen, daß auch bei anderen Hyperglykämien, die mit starker Diurese einhergehen, wie z. B. die Diuretinhyperglykämie des Kaninchens, der Schwellenwert des Blutzuckers für die Glykosurie niedriger liegt als sonst: so fand Rose in seinen Diuretinversuchen Glykosurie gelegentlich schon bei einem Blutzuckergehalt von 0,166%, 0,177%, 0,19%, 0,204%, wobei allerdings zu berücksichtigen ist, daß bei so rasch einsetzenden Hyperglykämien der Zuckergehalt des Plasmas wesentlich höher sein kann als der des von Rose herangezogenen Gesamtblutes.

Ich glaube daher, daß die mäßige Hyperglykämie, die durch das Aufbinden und Fesseln, sowie durch das Manipulieren an den Tieren gesetzt wird, eine wichtige Vorbedingung der Kochsalzglykosurie ist, daß aber die Durchspülung der Niere mit den großen Flüssigkeitsmengen die eigentliche Ursache des Übertretens von Zucker in den Harn darstellt. Ein weiteres Argument zugunsten dieser Annahme ist darin zu erblicken, daß sich diese Hyperglykämie, die vor dem Beginne der Harnflut bereits besteht, während des Eintretens der Glykosurie, wie Experiment II zeigt, etwas erniedrigen kann (von 0,2% auf 0,17%); es ist dies zwar lange nicht die starke Hypoglykämie, die Underhill und Closson fanden, aber der prinzipielle Befund, daß während der Zuckerausscheidung das Niveau des Blutzuckers absinken kann, wäre damit zugegeben.

Die von Külz (32) entdeckte Tatsache, daß Durchschneidung des N. splanchnicus die Kochsalzglykosurie verhindert, sowie die neuerdings von Mc Guigan (33) berichteten Beobachtungen, daß auch nach doppelseitiger Nebennierenexstirpation die Zuckerausscheidung nicht mehr zustande komme, steht mit meiner Annahme, daß eine renale Komponente für die Kochsalzglykosurie wesentlich ist, in keinem

Widerspruch: Splanchnicusdurchschneidung und Epinephrektomie hindern eben die Entstehung jener mäßigen neurohepatischen Hyperglykämie, die ich ebenfalls als Bedingung der Salzwasserglykosurie genannt habe.

Von dem eigentlichen Mechanismus der Durchspülungsglykosurie, der sich nach meiner Meinung von dem der vorher besprochenen Diabetesformen durchaus unterscheidet, wird später noch die Rede sein.

### 2. Die Glykosurie durch Organextrakte und Sera.

Lépine (34) hat Hunden verschiedene Organextrakte intravenös injiziert und dabei nicht selten Glykosurie auftreten sehen, die nach einigen Stunden wieder im Abklingen begriffen war und sich stets in sehr geringen Grenzen hielt. Er hat das Verhalten des Blutzuckers dabei studiert und kommt zu dem Resultate, daß eine Hyperglykämie im Verlaufe dieser Zuckerausscheidung zu fehlen pflege.

Ich führe die drei Experimente, die er aus der Gesamtzahl von zwölfen für sein Lehrbuch auswählte, in folgendem an:

I.

Hund von 15 kg erhält in die Jugularis den alkohol. Extrakt[1]) von 500 g Rindsleber

| | |
|---|---|
| 7,30 Uhr a. m.: | Injektion. |
| 10 Uhr a. m.: | **0,07 %** Zucker im Gesamtblut der Arterie. |
| 11 Uhr a. m.: | 25 ccm Harn mit 0,38 % Zucker. |
| 1 Uhr p. m.: | **0,074 %** Zucker im arteriellen Blut. |
| 2 Uhr p. m.: | 40 ccm Harn mit 0,44 % Zucker. |
| 2,30 Uhr p. m.: | **0,08 %** Zucker im arteriellen Blut. |
| 5 Uhr p. m.: | Harn: geringe Menge Zucker. |

II.

Hund, 14 kg.

| | |
|---|---|
| 7,30 Uhr a. m.: | Extrakt[1]) von 40 g Rindsleber intravenös. |
| 8,45 Uhr a. m.: | **0,076 %** Zucker (Arterie). |
| 9,45 Uhr a. m.: | **0,090 %** Zucker (Arterie). |
| 10 Uhr a. m.: | 40 ccm Harn: Zucker +. |
| 3 Uhr p. m.: | **0,084 %** Zucker im arteriellen Blut. |

III.

Hund von 11 kg

| | |
|---|---|
| 1. Tag, 8 Uhr a. m.: | Extrakt von 75 g Rindsmuskel intravenös. |
| 1 Uhr p. m.: | Harn: geringe Menge Zucker. |
| 2. Tag, 8 Uhr a. m.: | Harn: 0,2 % Zucker. |
| | Extrakt von 75 g Rindsmuskel intravenös. |

1) Der Alkohol war verdunstet und der Rückstand mit Wasser aufgenommen.

Die Urine, die danach gelassen werden, enthalten 0,3% Zucker.

Dauer der Glykosurie 36 Stunden; während dieser Zeit drei Blutzuckerbestimmungen: Werte zwischen **0,078%** und **0,094%**.

Von diesen drei Experimenten erscheint besonders beweisend das erste. Die Blutzuckerwerte sind so niedrig, daß trotz der im Gesamtblut vorgenommenen Bestimmung von einer Hyperglykämie kaum die Rede sein kann. Man wird diese transitorische Organextraktglykosurien also als renal anerkennen dürfen. Lépine hat auch durch Injektion des Serums erstickender Tiere Glykosurien erhalten, die nach ihm höchstwahrscheinlich ohne Hyperglykämie verlaufen.

Über eigentümliche langdauernde Glykosurien nach Injektion eines Serums »antipancréatique« berichtete de Meyer (35). Er injizierte dieses Serum, das ihm mit Pankreasextrakten behandelte Kaninchen lieferten, Hunden intravenös und fand danach mehrere Tage Zucker im Harn, allerdings meist in den kaum nennenswerten Mengen von 0,05% und darunter(!). Selten waren die Werte höher; 0,5% wird kaum überschritten. In Blutproben, die er während der Zeit der Glykosurie entnahm, fand er häufig normalen Blutzuckergehalt. Doch ist die zeitliche Beziehung zwischen Harnzuckerproduktion und Blutzuckerfeststellung keine genügend enge; ich möchte, zumal auch in Betracht der Zuckerspuren, die häufig nicht über das hinausgehen, was wir als physiologische Glykosurie bezeichnen, diesen Versuchen zunächst noch nicht die Berechtigung zuerkennen als Grundlage einer neuen Form der renalen Diabetes zu dienen, und gar die weitgehenden Beschlüsse de Meyers scheinen mir recht anfechtbar. Der Autor glaubt nämlich mit Hilfe seines »Sérum antipancréatique« die innere Sekretion des Pankreas paralysieren zu können, und da die Glykosurie, die er nach Injektion dieses Serums erhielt, nach seiner Meinung renalen Ursprungs ist, glaubt er, daß das Pankreas unter anderem auch die Aufgabe habe, die Zuckerdichtigkeit der Nieren auf einen höheren Grad einzustellen. Er sucht das gleiche auch noch mittels Durchströmungsversuchen an der überlebenden Niere nachzuweisen, deren Resultate aber doch wohl mit großer Vorsicht auf das in den lebenden Organismus eingefügte Organ zu übertragen sind.

### 3. Posthyperglykämische renale Glykosurie.

Ganz kurz sei schließlich auf einige Erfahrungen von Bang und Leire (36) hingewiesen, die darauf schließen lassen, daß beim Abklingen künstlicher Hyperglykämien die Glykosurie noch fortgeht, obwohl der

Blutzucker bereits wieder normal oder gar subnormal geworden ist. Das folgende dem Buche Bangs über den Blutzucker entnommene Beispiel möge die Sachlage illustrieren.

J. H. erhielt 0,001 g Adrenalin subkutan.

| | Blutzucker % | Harnzucker % |
|---|---|---|
| Vor der Injektion | 0,1 | |
| 60 Minuten nach der Injektion | 0,2 | 0,75 |
| 2 Stunden » » » | 0,13 | 4 |
| 3 » » » » | 0,03 | 1,75 |
| 4 » » » » | 0,07 | |

Vorausgesetzt, daß jedesmal die Blase vollkommen entleert worden ist, hätten wir ein Individuum, dessen Nieren Zucker sezernieren zu einer Zeit, in welcher der Blutzuckerspiegel sich von dem kaum sehr übernormalen Werte 0,13 % auf 0,03 % erniedrigt. Würden weitere Untersuchungen ähnliche Verhältnisse ergeben, dann könnte man wohl den Schluß ziehen, daß die Nieren zwar erst durch einen gewissen Grad von Hyperglykämie zur Zuckerausscheidung angeregt werden müssen, daß aber dieser Mechanismus, sobald er einmal in Tätigkeit getreten ist, sich nicht gleich beruhigt, wenn die Hyperglykämie sich erschöpft, sondern noch eine Zeitlang weiter spielt, also eine Art sekundärer Übererregbarkeit, die auch die Annahme einer primären Übererregbarkeit im Gefolge von Giftwirkungen: Uran usw., plausibel machen könnte.

## III. Das klinische Material.

Als v. Noorden 1906—1907 im Handbuch der Pathologie des Stoffwechsels über »renalen Diabetes« schrieb, konnte er keinen Fall aus der menschlichen Pathologie namhaft machen, der dieses Prädikat uneingeschränkt verdiente. Der Fall, mit dem Klemperer die Diskussion über das Thema in Deutschland eröffnet hatte, bot bei einer Glykosurie von 0,35 % einen Zuckergehalt im Gesamtblut von 0,175 %, eine nach unseren häufigen Vorstellungen deutliche Hyperglykämie, wie wir sie bei leichten Formen der Diabetes ganz gewöhnlich antreffen.

Die Beobachtung, auf die Kolisch und Buber (37) sich beziehen, ist schon wegen der starken Glykosurie (5—8 %) als renaler Diabetes höchst unwahrscheinlich. Alle noch zu besprechenden Fälle zeigen, wie die Nierengiftglykosurien des Experiments Werte, die im Höchstfalle ein wenig über 1 % liegen; man müßte geradezu annehmen, daß in dem Fälle von Kolisch und Buber eine Störung nach Art des Phlorhinzindiabetes vorgelegen habe. Dazu fehlt aber jede Berechtigung. Ganz abgesehen davon, daß bis jetzt bei schwerem menschlichen Diabetes noch immer eine beträchtliche Hyperglykämie konstatiert werden konnte, ist der Fall für eine so weittragende Annahme viel zu unvollkommen untersucht: was wir über den Blutzucker erfahren, ist nur dies, daß er an einem Tage, an dem im Harne 5 % Zucker gefunden wurden, 0,14 % betrug. Zugegeben, daß gegen diese Zahl selbst nichts einzuwenden wäre, so würde sie wenig zugunsten einer renalen Form beweisen: erstens liegt sie an sich nicht mehr ganz wenig jenseits der Grenzen der Norm, vor allem

aber kann der Zuckergehalt des Plasma wesentlich höher gewesen sein; ich selbst habe einen Fall mitgeteilt, bei dem ein Zuckerwert von 0,15 % im Gesamtblute einem Plasmawert von 0,28 % korrespondierte, um gleich die extremste einer Reihe von Beobachtungen anzuführen, die auf starke Divergenzen zwischen Gesamtblut und Plasma beim Zuckerkranken als gar nicht so seltenes Vorkommnis hinweisen.

Am einwandfreiesten schien damals der Fall von Lüthje (38) su sein: es handelt sich um eine geringe Glykosurie, die zwar beim Aussetzen der Kohlenhydrate in der Nahrung sich stark verminderte, aber nicht ganz aufhörte; auch bei reichlicher Kohlenhydratzulage stieg sie nicht über 1,16 %. Die einmal vorgenommene Blutuntersuchung ergab den niedrigen Wert von 0,055 % im Gesamtblut. Lüthje hat aber selbst in einer brieflichen Mitteilung an v. Noorden später Zweifel an der Beweiskraft seines Falles geäußert.

Auch Lépine (39) bringt in seiner Abhandlung sur la question du diabète rénal 1905 keinen beweisenden Fall aus der menschlichen Pathologie.

Es begreift sich, daß v. Noorden angesichts dieser Sachlage zu dem Schluß kommt: Die prinzipielle Möglichkeit, daß die Nieren unter dem Einfluß bestimmter exogener oder endogener Giftsubstanzen zuckerundicht werden können, ist seit der Entdeckung des Phlorhizindiabetes zur Tatsache erhoben. Die klinische Symptomatologie der Krankheit renaler Diabetes muß aber noch von Grund aus aufgebaut werden. Was man bis jetzt darüber lehrte, ist ein luftiges Kartenhaus.

Das ist heute nicht mehr so. Wir verfügen über eine freilich noch geringe Zahl von Fällen, die auch bei längerer Beobachtung sich in auffälliger Weise von dem gewöhnlichen Bilde der Zuckerkrankheit unterscheiden. An den meisten von diesen hat allerdings eine strengste Kritik, welche sich auf die früher von mir entwickelten Kautelen der Untersuchungstechnik stützt, noch einiges auszusetzen; aber sie lassen sich doch wohl zu einer selbständigen Form vereinigen, der wir die Bezeichnung »renal« mit dem gleichen Rechte wie den experimentellen Formen beilegen dürfen.

Da eine Ausschaltung der Niere beim Menschen nicht durchführbar ist, bleiben als Kriterien die Unabhängigkeit der Zuckerausscheidung von der Kohlenhydratzufuhr und die Normalität bzw. Subnormalität des Blutzuckers. Auf letzteres Moment ist der entschiedenste Nachdruck zu legen, und Fälle, in denen Blutzuckerbestimmungen unterlassen worden sind, werden im folgenden nicht berücksichtigt.

Was die Unabhängigkeit der Zuckerausscheidung von der Kohlenhydratzufuhr anlangt, so ist zweierlei zu unterscheiden: einmal soll bei Belastung mit Kohlenhydraten die Zuckermenge im Harn nicht entsprechend ansteigen, andererseits soll auch bei völliger Entziehung der Nahrungskohlenhydrate die Glykosurie nicht erlöschen.

Dieser letzte Punkt ist wichtiger als der erste, denn Unabhängigkeit der Glykosurie von einer Steigerung der Kohlenhydrate in der Nahrung ist, wie v. Noorden mit Recht hervorhebt, im Anfange des Diabetes mellitus und bei leichten Fällen sehr häufig; speziell Fälle, in denen der Einfluß des Nervensystems stark ausgeprägt ist, wie diejenigen, die bei zirkulärem Irresein oder Hirntumoren auftreten, sollen nach v. Noorden ein solches Verhalten zeigen. Umgekehrt ist, wie wir bereits hervorgehoben haben, auch der schwerste renale Diabetes, der durch Phlorhizin erzeugte, nichts weniger als unabhängig vom Zuckergehalte der Nahrung, wird ja doch zugeführte Dextrose in gewissen Grenzen vom stark diabetischen Tiere quantitativ wieder elimiert.

Auch die Fortdauer der Glykosurie bei Entziehung der Kohlenhydrate aus der Nahrung ist cum grano salis zu nehmen; wir haben bei den Nierengiftglykosurien gesehen, daß sie im allgemeinen beim Hungertiere schwächer ausfallen als beim reichlich mit Amylazeen gefütterten und daß sie bei fortgesetztem Hungern aufhören können, um nach Zulegung von Kohlenhydraten alsbald wieder in die Erscheinung zu treten. Man darf sich also nicht wundern, wenn ähnliches beim menschlichen renalem Diabetes zu beobachten ist.

So auffällig nun das Weiterbestehen der Glykosurie eines leichten Falles bei kohlenhydratfreier Diät auch ist, es berechtigt erst zur Annahme einer renalen Störung, wenn das Verhalten des Blutzuckers erschöpfend untersucht ist. Der Zuckergehalt im Plasma des gesunden Menschen schwankt nach eigenen von Schirokauer sowie Rolly und Oppermann bestätigten Erfahrungen zwischen 0,08 und 0,11 % von Individuum zu Individuum. Als obere Grenze darf im allgemeinen 0,12 % gelten. Auch beim einzelnen stellt der Plasmazucker keine unwandelbare Größe dar, er scheint frühmorgens nüchtern etwas geringer zu sein als nach einer kohlenhydratreichen Mahlzeit; Leire hat dabei Verschiebungen von 0,08 auf 0,1 %, von 0,09 auf 0,12 %, von 0,1 auf 0,11 % im Gesamtblut beobachtet und im Plasma haben Welz und ich die Nüchterwerte 0,059 %, 0,07 %, 0,089 % nach Zufuhr von 200 g Kohlenhydraten auf 0,098 %, 0,147 %, 0,177 % ansteigen sehen. Wahrscheinlich ist der Blutzuckerspiegel überhaupt eine Resultante sich kreuzender Einflüsse, die ihn bald nach oben, bald nach unten zu verschieben suchen; würde man ceteris paribus bei einem Individuum sehr häufig den Zuckergehalt des Blutes bestimmen, so würde sich wahrscheinlich keine gerade, sondern eine wellenförmige Linie ergeben, deren einzelne Punkte bald oberhalb, bald unterhalb des

mittleren Wertes der Abszisse liegen. Innerhalb dieses Spielraumes kommt es nun für gewöhnlich niemals zur Glykosurie, auch wenn die Schwankungen gar nicht so unbedeutend erscheinen, z. B. etwa von 0,06 auf 0,12% sich erstrecken. Ja man kann sogar noch weiter gehen und behaupten, daß selbst, wenn die Werte die Grenzen der Norm überschreiten und ins Bereich der sicheren Hyperglykämie fallen, eine Glykosurie durchaus noch nicht die unmittelbare Folge zu sein braucht.

In der Literatur herrscht in diesem Punkte große Unklarheit. Die meisten Autoren schreiben v. Noorden nach, daß Glykosurie ohne wesentliche Hyperglykämie im Beginne eines Diabetes die Regel ist, und manche sind ganz besonders ängstlich, ziehen einen scharfen Strich, jenseits dessen sogleich Hyperglykämie anfängt, die, wenn sie auch noch um keine 10% über jene künstliche Grenze sich erhebt, bereits für ausreichend gehalten wird, die unmittelbare Ursache einer echten diabetischen Glykosurie zu sein. Zum Beweise für seine Behauptung beruft sich v. Noorden auf die vergleichenden Blut- und Harnzuckeranalysen seines Laboratoriums; aber die Zahlen, die er gibt (andere habe ich wenigstens bei ihm nicht finden können):

0,174% im Blute bei 0,5—1,0% im Harn (3 Fälle)
0,155% » » » Spur—0,5% » » (6 » )
(bei 0,132% im Blute im Harn 0)

bedeuten nach unseren heutigen Anschauungen ausgesprochene Hyperglykämien, die als noch stärker imponieren würden, wenn die eigentlich ausschlaggebenden Werte des Plasmas daneben genannt würden (mindestens 0,17 bis 0,19%).

Es ließe sich denken, daß die Nieren bei frischen Fällen von Diabetes so fein eingestellt seien, daß eine Hyperglykämie gar nicht zustande komme, aber es handelt sich hier um eine Frage, die nicht a priori entschieden werden kann, sondern über die der Versuch Aufschluß gibt. Für diesen muß ein hyperglykämisierendes Agens gewählt werden, das mit größter Wahrscheinlichkeit nicht irgendwie die Nieren »dichtet«[1]. Deshalb sind Versuche mit Adrenalin noch nicht im strengsten Sinne beweisend, obgleich in den zehn Fällen, die ich (40) untersuchte, zur Zeit der Blutentnahme (3/4 Stunden nach der Injektion) der Blutdruck bereits wieder zur Norm zurückgekehrt, die Gefäßwirkung also wohl bereits abgeklungen war. Es ist jedenfalls interessant, daß nach Injektion von 0,001 Adrenalin in keinem dieser zehn Fälle Zucker in den Harn

1) Ich exemplifiziere daher z. B. nicht auf die Hyperglykämie im Fieber, bei welcher das Fehlen der Glykosurie mit einer Schädigung der Niere in Zusammenhang gebracht werden könnte.

übertrat, obwohl der Zuckergehalt im Plasma zwischen 0,14 und 0,22 % sich bewegte. Will man aber in diesen immerhin recht suggestiven Zahlen wegen einer etwa längere Zeit fortdauernden Einwirkung des Adrenalins auf die Nierengefäße nicht ganz das Spiegelbild der normalen Verhältnisse anerkennen, so dürfte gegen Versuche mit normaler Zufuhr von 100 g Traubenzucker kaum etwas einzuwenden sein; hierbei nun fanden sich Erhöhungen von 0,075 bis 0,12 %, von 0,083 bis 0,138 %, von 0,11 auf 0,14 %, von 0,09 auf 0,18 %, ohne daß im Harn Zucker aufgetreten wäre. Ich zog daraus den Schluß, daß die Niere durchaus nicht jede geringste Steigerung des Blutzuckergehaltes mit einer Ausscheidung des Traubenzuckers beantwortet, daß im Gegenteil eine recht breite Zone alleiniger Hyperglykämie existiere, deren obere Grenze man beim Menschen durchschnittlich nicht unter 0,2 % im Plasma anzusetzen braucht. Es ist möglich, daß der Blutzuckerspiegel sich etwas erniedrigt, wenn die Glykosurie einsetzt. Man darf aber behaupten, daß beim Menschen einem Diabetes der leichteren Form (mit einer Zuckerausscheidung zwischen 0,5 und 1,0 %) mindestens eine Hyperglykämie von 0,16 bis 0,18 % im Plasma entspricht (nota bene im Augenblicke der Zuckerausscheidung selbst; nüchtern können die Werte niedriger sein, dann fehlt aber der Zucker im Harn). Ich sehe daher in einem Verbleiben des Plasmazuckers innerhalb der oben als normal gekennzeichneten Grenzen ein schwerwiegendes Argument zugunsten der Annahme eines andersartigen Typus der Glykosurie als des gewöhnlichen, und ich würde selbst bei Grenzüberschreitungen (bis etwa 0,15 % hinauf) die renale Komponente für die Entstehung der Glykosurie höher anschlagen als die etwa mitspielende geringfügige, aus welchen Gründen auch immer sich entwickelnde Hyperglykämie.

Die einzelnen Fälle, den ich gleich eine kurze Kritik anfüge, sind folgende.

Naunyn (41), der in seinem Diabetesbuche 1906 die Nierenglykosurien ausführlich bespricht und auf die Wichtigkeit wiederholter Blutzuckeruntersuchungen sowie auf die Notwendigkeit engsten zeitlichen Konnexes zwischen Normalglykämie und Glykosurie hinweist, teilt folgende Beobachtung mit: Ein 37jähriger Mann, bei dem seit einem Jahre Nephritis konstatiert ist, zeigt bei reiner Milchdiät 0,3 % Zucker; bei Beschränkung der Milch verschwindet dieser. Nach 100 g Traubenzucker (früh um 8 Uhr) fand sich um 11 Uhr 0,3 %, um 12 Uhr 0,2 %, um 1 Uhr 0,4 %. Der Blutzucker, um 12 Uhr bestimmt, betrug 0,12 %.

Der Fall ist mit größter Wahrscheinlichkeit als renal anzuerkennen; die Bestimmung ist im Gesamtblut ausgeführt; aber nach unseren jetzigen Kenntnissen kann gerade bei Traubenzuckerzufuhr das Plasma nicht unerheblich mehr Zucker führen als das Gesamtblut.

Bönniger (42) berichtet 1908 über einen Potator, bei dem die Glykosurie schon drei Jahre bestand und den er selbst $^3/_4$ Jahre beobachtete. Der Patient war zunächst zuckerfrei, hatte aber nach einigen Tagen plötzlich eine Zuckerausscheidung von 2 $^0/_0$, die bei gleicher Kost in kurzem bis auf 0,2 $^0/_0$ zurückging; zwischen 0,1 und 0,2 $^0/_0$ hielt sie sich auch nach völliger Entziehung der Kohlenhydrate. Auch bei Zulage von Amylazeen stieg sie in der Tagesmenge nicht mehr höher, in einzelnen Portionen konnten allerdings bis etwa 0,6 $^0/_0$ festgestellt werden; auch nach Zufuhr von 50—100 g Traubenzucker stieg die Ausscheidung nicht an.

Der Zuckergehalt wurde in dem mit Kaolin enteiweißten Serum bestimmt: einmal fand sich 0,097 $^0/_0$ (Gesamtblut 0,078 $^0/_0$), ein anderes Mal 0,062 $^0/_0$; im letzteren Falle betrug der Harnzucker vor und nach der Blutentnahme 0,5 $^0/_0$.

Leider ist die Technik der Blutzuckerbestimmung nicht genau genug angegeben; doch geht aus einigen Bemerkungen hervor, daß defibriniertes Blut verwendet wurde. Eine gerinnungshemmende Substanz, die zugleich auch die Glykolyse während des einige Zeit dauernden Zentrifugierens der gewiß ziemlich großen Blutmenge verhindert hätte, ist also nicht zugesetzt worden. Aber selbst wenn wir die Glykolyse in Rechnung setzen, werden die Blutzuckerwerte kaum übernormal. Ich glaube daher, daß man den Fall, zumal in Anbetracht der Fortdauer der Zuckerausscheidung bei strenger Diät, als Paradigma eines renalen Diabetes anerkennen darf.

Weiland (43) bringt 1911 drei Beobachtungen, für die er sich berechtigt glaubt, einen renalen Ursprung anzunehmen. Außer der Zuckerausscheidung bieten die Fälle klinisch symptomatologisch wenig besonderes; zu notieren wäre, daß bei einem der Fälle zeitweilig Spuren von Eiweiß und spärliche Erythrocyten im Harne nachgewiesen wurden.

Fall I zeigt bei strenger Kost und Kohlenhydratzulagen von etwa 100 g Weißbrot häufig ungefähr den gleichen Zuckergehalt von etwa 0,6 $^0/_0$; nicht selten ist, zumal an Gemüsetagen, der Zucker ganz aus dem Harn verschwunden; bei reichlich Kohlenhydraten (200 g Weißbrot und 50 g Traubenzucker) werden andererseits Anstiege bis zu 2,3 $^0/_0$ (30 g pro die) beobachtet; bei Untersuchung von Einzelportionen betrug die Höchstausscheidung 3,75 $^0/_0$.

Der Blutzucker wurde sechsmal untersucht; die Werte lagen stets unter 0,1 $^0/_0$ im Gesamtblut, der niedrigste war 0,054 $^0/_0$.

In Fall II ist die Zuckerausscheidung, nach den Resultaten der Polarisation beurteilt, stets geringfügig; bei Ausschaltung der Nahrungskohlenhydrate ist sie immer, bei Gaben bis zu 50 g Weißbrot häufig undeutlich; der höchste Wert von 0,38 $^0/_0$ wird bei einer Zufuhr von 250 g Brot erreicht.

Dauer der Glykosurie 2 Jahre.

Eine Blutuntersuchung wurde dreimal vorgenommen, das erstemal bei strenger Diät in einer Periode, in der bald gar kein Zucker, bald Spuren ausgeschieden wurden: es ergaben sich 0,077 $^0/_0$ Zucker im Gesamtblut, bei der zweiten Untersuchung mit dem Werte 0,071 $^0/_0$ war die Nylandersche Probe im Harn fraglich; die dritte ergab bei gemischter Kost 0,101 $^0/_0$; Angaben über das Verhalten des Harnes an diesem Tage fehlen.

Fall III bot bei strenger Diät mit 200 g Fleisch zunächst etwa 0,33 % Harnzucker, stieg bei Zulage von Weißbrot deutlich an (bei 300 g Weißbrot 1,85 % Zucker), zeigte an Gemüsetagen keine Spur einer Zuckerausscheidung, um bei reichlicher Zufuhr eines Gemisches von Kohlenhydraten sofort auf 1,4 und 2,5 % zu steigen; bei strenger Diät sinkt der Zucker sogleich bis auf Spuren und erhöht sich dann auch bei Zulage von Hafer kaum über 0,3 %.

Der Blutzuckergehalt, nur einmal untersucht, war 0,079 % an einem Tage mit 0,88 % Harnzucker.

Den zweiten Fall hat Weiland, wie er neuerdings mitteilte, ständig in Beobachtung gehalten, ohne eine Änderung des Grades der Glykosurie und des Blutzuckergehaltes zu konstatieren.

Weiland betont für seine Fälle die Regellosigkeit der Zuckerausscheidung; das mag bis zu einem gewissen Grade zutreffen. Es ergibt sich aber meines Ermessens doch ganz deutlich eine Abhängigkeit von der Kohlenhydrateinfuhr; gewiß, Fall I und III scheiden auch bei strenger Diät gelegentlich Zucker aus; aber die Sache stellt sich wohl doch so dar, daß bei Ausschluß der Kohlenhydrate, besonders an Gemüsetagen, der Zucker im Harn entweder ganz schwindet oder jedenfalls viel geringer ist, als bei einer Kost, die etwa die tägliche Kohlenhydrateration des gesunden Menschen enthält. Bei einer solchen werden sogar mitunter so auffallend hohe Werte erreicht, 2 % und darüber, in einer Einzelportion des ersten Falles selbst 3,75 %, daß man sich mit der Annahme eines renalen Diabetes fast ein wenig bedenken möchte. Aus dem Vorhandensein einer Abhängigkeit der Zuckerausscheidung von der Kohlenhydratzufuhr würde ich im übrigen, wie schon betont, durchaus nicht den Schluß ziehen, daß ein renaler Diabetes nicht vorliegen könne; es scheint im Gegenteil eine solche Korrelation, die auch nichts unverständliches bietet, bei sicher renalen Formen geradezu die Regel zu sein. Wichtiger ist, daß die Zuckerausscheidung bei Ausschluß der Kohlenhydrate, mag sie auch sehr gering werden, doch nicht ganz oder wenigstens erst allmählich im Laufe von Tagen verschwindet, wie das in gewissen Perioden von Fall I und III der Fall ist.

Die Blutzuckeruntersuchungen sind sämtlich im Gesamtblut vorgenommen, die Resultate sind aber doch verwertbar, da die Werte sehr niedrig liegen. Eine Hyperglykämie wäre nur denkbar bei der Annahme, daß die Blutkörperchen ganz zuckerfrei sind, was durchaus möglich wäre, aber kaum jedesmal eingetroffen sein dürfte. In Fall II sind, wie erwähnt, die Bestimmungen an Tagen mit fehlender oder minimaler Zuckerausscheidung vorgenommen; sie beweisen deshalb wenig, weil die Hyperglykämie möglicherweise nur an den Tagen mit deutlicher Glykosurie vorhanden war, und auch an diesen vielleicht nur zu den Stunden, in denen die Niere wirklich Zucker absonderte; denn es ist sehr wohl denkbar, daß bei der Regellosigkeit dieser Glykosurie der Zucker durchaus nicht kontinuierlich, sondern stoßweise in den Harn übertritt. Leider ist auch bei Fall I und III auf diese engeren zeitlichen Beziehungen zwischen Blutzucker und Harnzucker nicht geachtet, so daß eine intermittierende Hyperglykämie entgangen sein könnte.

Tachau (44) berichtet über einen Patienten, der wegen Magen-Darmbeschwerden das Krankenhaus aufsuchte und zunächst zuckerfrei war. Er hatte kurze Zeit zuvor an heftigen Durchfällen gelitten. Der Harn enthielt anfangs Eiweiß, rote Blutkörperchen und Zylinder; diese verschwinden dauernd, bald nachdem die Zuckerausscheidung eingesetzt hatte. Die Zuckermenge ist meist ganz gering (0,1—0,2 %), nur bei reichlichem Amylazeengenuß (330, 412 g Kohlenhydrat) oder Traubenzuckerzufuhr steigt sie auf 0,6 bis auf 0,7 %. Kohlenhydratfreie Diät hat sofortige Zuckerfreiheit des Harnes zur Folge.

Der Blutzuckergehalt (stets im Gesamtblut ermittelt) betrug nüchtern einmal 0,085, drei Wochen später 0,086 %; nach dem ersten Frühstück 0,061 %, eine Stunde nach 100 g Traubenzucker in drei Untersuchungen 0,076, 0,109, 0,082 %. Zu der Zeit, zu welcher 0,109 % im Blut festgestellt wurden, enthielt der Harn 0,7 % Zucker, eine Stunde später 0,25 %.

Daß die Blutzuckerwerte frühmorgens nüchtern ins Bereich des Normalen fallen, würde, wie gerade Tachaus neueste Mitteilungen lehren, auch beim leichten Diabetes der gewöhnlichen Form nicht wundernehmen; daß auch nach 100 g Traubenzucker ein Anstieg vermißt wird, ist allerdings sehr auffällig und weist unzweifelhaft auf eine Beteiligung der Nieren hin. Leider hat Tachau in diesen alimentären Versuchen nicht den Zuckergehalt des Plasmas bestimmt. Der Wert von 0,109 im Gesamtblut gibt doch nicht ganz die richtige Vorstellung, wenn wir bedenken, daß dazu ein Plasmazuckergehalt von 0,16 % ganz gut gehören könnte, also die Grenze der präglykosurischen Zone dicht gestreift würde. Gerade bei Überschwemmungen des Blutes mit Traubenzucker pflegt das Plasma viel mehr Zucker aufzunehmen als die roten Blutkörperchen. Im Verein mit den beiden anderen relativ niedrigen Zahlen für die alimentäre Glykämie würde ich aber doch geneigt sein, den Fall in die Gruppe der renalen Glykosurien aufzunehmen.

Diesen Beobachtungen kann ich zwei eigene anfügen, die ich bereits vor drei Jahren gemacht, bis jetzt aber nicht publiziert habe.

Fall I. Patient ist ein 51 Jahre alter Kellner, der 1876 Malaria gehabt hat. Seit vier Jahren treten bei ihm ganz plötzlich ohne ersichtlichen Grund heftige Durchfälle auf, die sich vier- bis fünfmal im Jahre wiederholen und unbehandelt bis zu vier Wochen dauern. Wegen dieser Durchfälle suchte er das Krankenhaus auf. Er setzt hier in den ersten drei Tagen pro Tag etwa 15 ganz wäßrige Stühle ab, dann beruhigt sich die Darmtätigkeit allmählich, doch bleiben die Stühle dünn und an Zahl vermehrt. Er erhält eine leichte gemischte Kost.

Vom ersten Tage ab wird bei ihm eine Glykosurie beobachtet, die im ganzen etwa zehn Tage anhält und dann verschwunden ist. Die reduzierende Substanz wurde durch Rechtsdrehung und Gärung als Traubenzucker identifiziert.

Die prozentige Zuckerausscheidung war folgende:

| | |
|---|---|
| 19. IV. | 0,45 % |
| 20. | 0,16 |
| 21. | 0,3 |
| 22. | 0,25 |
| 23. | 0,25 |
| 24. | 0,05 |
| 25. | 0,5 |

Am 20. IV. wurde der Blutzucker bestimmt: es ergab sich für das Gesamtblut 0,09 %, für das Plasma 0,106 %.

Fall II. Patient kommt wegen geringfügiger nervöser Beschwerden ins Krankenhaus. Hier wird Zucker im Harn festgestellt.

| | Harnmenge | Spez. Gew. | Zucker in % | Zucker in g | Plasma Zucker in % |
|---|---|---|---|---|---|
| 15. II. | 850 | 1024 | 0,65 | 5,52 | |
| 16. | 1700 | 1023 | 0,4 | 6,8 | |
| 20. | 2300 | 1017 | 0,28 | 6,44 | |
| 6. III. | | | 0,45 | | 0,052 |
| 16. | | | 0,56 | | 0,08 im Gesamtblut ebenfalls 0,08 |

Beide Beobachtungen sind insofern lückenhaft, als auf den Erfolg einer Kohlenhydratentziehung nicht gefahndet wurde. Immerhin ist anzunehmen, daß bei Fall I in den ersten drei Tagen während der gehäuften Durchfälle nicht sehr viel Kohlenhydrat zur Resorption gelangt sein dürfte.

Der Zuckergehalt des Plasmas ist in beiden Fällen durchaus normal, im zweiten sogar niedrig normal, leider ist aber damals verabsäumt worden, auf die Einzelportionen genügend zu achten, so daß der Einwand der intermittierenden Hyperglykämie gemacht werden kann. Die Fälle bieten aber einen ganz ähnlichen Aspekt wie die zuvor besprochenen, und nachdem einmal in einzelnen Fällen mit Sicherheit gezeigt ist, daß die Hyperglykämie im Momente der Zuckerproduktion fehlt — und das trifft für den Fall von Naunyn, Bönniger und einem gleich noch zu besprechenden an der hiesigen Klinik beobachteten zu —, dürfen sie ebenso wie die von Weiland und Tachau zwanglos mit jenen zu einer Gruppe vereint werden[1]).

In einigen der mitgeteilten Fälle ist die Störung über Jahre hinaus verfolgt worden, in anderen bestand sie während der ganzen

1) Hierher gehört noch ein neuerdings von Rolly und Oppermann mitgeteilter Fall (Biochem. Zeitschr., Bd. 49), den die Autoren selbst übrigens nicht als renal anerkennen wollen, weil das Postulat der Unabhängigkeit der Zuckerausscheidung von der Kohlenhydratzufuhr nicht erfüllt sei.

Dauer der klinischen Beobachtung. Mein Fall I stellt im Gegensatz dazu ein Beispiel eines transitorischen renalen Diabetes dar. Ähnliche Fälle sind neuerdings während der Schwangerschaft beobachtet worden. Maase (45) hat eine Gravida mit spontaner Glykosurie vom 5. Monate der Schwangerschaft ab sehr genau beobachtet und die Bedingungen der Zuckerausscheidung eingehend studiert. Die Patientin hatte zunächst bei gemischter Kost in den dauernd unverhältnismäßigen niedrigen Harnmengen von 300—500 ccm 2—4,5 % Zucker. Bei strenger Diät ging der Zucker langsam zurück, war aber am 3. Tage noch zu 0,12 % vorhanden; Kohlenhydratzufuhr ließ ihn alsbald wieder ansteigen; in einer zweiten Periode strenger Diät sank er nicht wesentlich ab, sondern hielt sich in den geringen Harnmengen zwischen 1 und 3 %. Etwa zehn Tage nach der Geburt schwand der Zucker und wurde bis zum Ende einer noch sechs Monate währenden Beobachtungsperiode selbst bei starker Amylazeenbelastung stets vermißt.

Den Blutzuckergehalt fand Maase an einem Tage mit 1,3 % Harnzucker zu 0,09 % (im Gesamtblut); $2^1/_2$ Stunden nach Darreichung von 100 g Traubenzucker enthielt das Blut 0,1 % Zucker (der Harnzucker war auf 2,8 % gestiegen). Sechs Monate nach beendeter Gravidität ergab eine dritte Zuckerbestimmung 0,085 %.

Ohne die Arbeit von Maase zu kennen, haben sich neuerdings Novak, Porges und Strisower (46), veranlaßt durch das Bizarre der Zuckerausscheidung bei zwei leicht diabetischen Schwangeren, dem Studium der Schwangerschaftglykosurie zugewandt: sie kommen auf Grund der Untersuchung von sechs Fällen zu dem allerdings bisher durch Zahlen nicht belegten Resultat, daß die stets leichte Glykosurie auch nach Entziehung der Kohlenhydrate bestehen bleiben könne und daß der Blutzucker (vier Fälle), auch wenn der vor und nach der Blutentnahme entleerte Harn zuckerhaltig sei, normale oder subnormale Werte aufweise. Bald nach der Entbindung versiege die Glykosurie.

Daß alimentäre Glykosurie in der Schwangerschaft häufig sei, ist seit langem bekannt. Man hat aber zur Erklärung meist mit einer Insuffizienz der Leber gerechnet, obwohl Traubenzuckerzufuhr von Leberkranken nur selten mit einer Zuckerausscheidung beantwortet wird. Blutzuckeruntersuchungen fehlten bisher, sind aber jetzt von Schirokauer (47) und Bergsma (48) nachgeholt worden. Beiden Autoren fällt auf, daß Glykosurie eintritt, obwohl der Blutzucker gar nicht bis zu der Höhe ansteigt, die sonst als Schwellenwert der Zuckerabsonderung angesehen wird. Schirokauer bringt allerdings nur zwei Fälle, und Bergsma hat das Blut auch nur in ganz wenigen

Fällen zu der Zeit untersucht, zu welcher der Harn Zucker zu enthalten begann, so daß der Einwand bleibt, es könne der von ihm konstatierte wenig erhöhte Plasmazucker bis zur Zeit des Einsetzens der Glykosurie doch noch die erforderliche Steigerung erfahren haben.

Diese Befunde, die sämtlich der neuesten Zeit angehören, sind so interessant, daß es wünschenswert erschien, sie an eigenem Materiale zu prüfen. Sie werfen eigentlich zum ersten Male auf die noch ganz dunkle Ätiologie des renalen Diabetes etwas Licht, denn nach dem Grundsatze cessante causa cessat effectus ist wohl anzunehmen, daß in der Schwangerschaft selbst irgendwelche Momente gegeben sein müssen, welche das Zustandekommen eines renalen Diabetes begünstigen.

Auf meine Anregung hin hat an der hiesigen Klinik Mann einen Fall von spontaner Schwangerschaftsglykosurie sehr eingehend untersucht und ferner über das Verhalten des Blutzuckers bei Traubenzuckerzufuhr und Kohlenhydratbelastung der Schwangeren reiche Erfahrungen gesammelt. Seine Befunde, die mit allen in dieser Arbeit aufgestellten Kautelen erhoben sind, wird er demnächst in extenso[1]) mitteilen; ich möchte deshalb hier nur kurz erwähnen, daß bei dem Graviditätsdiabetes sich eine Hyperglykämie des Plasmas in sehr häufig wiederholten Untersuchungen niemals nachweisen ließ. Beispielsweise fand sich einmal im Plasma 0,118 % Zucker, während der kurz zuvor gelassene Harn 0,82 % (polarimetrisch) und der gleich nach der Blutentnahme durch Katheter entnommene Harn ebenfalls reichlichst Dextrose[2]) enthielt; ein anderes Mal befand sich in dem kurz vor und nach der Blutentnahme durch Katheterismus gewonnenen Harn 0,25 % Zucker, im Plasma 0,098 %. Eine Stunde nach Zufuhr von 100 g Traubenzucker enthielt der Harn 1,05 % (nach zwei Stunden 0,56 %), während das Plasma den ganz normalen Wert von 0,098 % aufwies.

Die Zuckerausscheidung war auch hier wieder im ganzen gering, stieg aber in Einzelportionen bis zu 1,5 %; früh nüchtern wurde der Zucker oft vermißt; bei kohlenhydratfreier Kost verschwand er in einer Periode ganz. In einer zweiten sank er bis auf Spuren, die aber zähe festgehalten wurden. Auch sein Auftreten bei reichlichem Amylazeengenuß war recht launenhaft und an Menge wechselnd; selbst nach 100 g Traubenzucker blieb er eines Tages ganz aus. Der Plasmazucker wurde einmal früh nüchtern bei zuckerfreiem Harn

1) Zeitschrift für klin. Medizin.

2) Rechtsdrehende reduzierende, mit einer Hefe, die reine Milchzuckerlösungen nicht angriff, rasch und restlos vergärende Substanz, welche niemals die für Laktose charakteristische Reaktion von Wöhlk-Malfatti gab.

zu 0,074% gefunden; am Nachmittage des gleichen Tages, an dem außer 100 g Semmel wenig Nahrung zugeführt wurde, wurde bei fortdauernder Zuckerfreiheit des Harns im Blutplasma noch etwas weniger, nämlich 0,069% Zucker festgestellt.

Wenige Tage nach der Entbindung hörte die Glykosurie auf und blieb von da ab verschwunden.

Wir haben ferner bei zehn Schwangeren (in den letzten Monaten der Gravidität), die spontan keinen Zucker ausschieden, auf alimentäre Glykosurie gefahntet, neunmal mit positivem Erfolge. Die Zuckerreaktion im Harne war stets sehr deutlich, in drei Fällen fanden sich Werte von 1,0—1,5%. In acht von diesen Fällen wurde auch dem Verhalten des Plasmazuckers Aufmerksamkeit geschenkt. Wir bestimmten den Zucker zunächst gleichzeitig mit der Aufnahme von 100—150 g Traubenzucker per os und dann eine Stunde später; kurz vor und kurz nach dieser zweiten Blutentnahme wurde durch Katheterismus der Blasenharn möglichst vollständig gewonnen, um den Blutzucker zwischen sicher zuckerhaltige Harnportionen einzuschließen.

Die folgende Tabelle orientiert über die Resultate:

| Fall | Plasmazucker in % vor Traubenzuckerzufuhr | Plasmazucker in % 1 Std. nach Traubenzuckerzufuhr | Harnzucker 1 Std. nach Traubenzuckerzufuhr |
|---|---|---|---|
| I. | 0,084 | 0,118 | 1,25% |
| II. | 0,074 | 0,079 | + + |
| III. | 0,113 | 0,145 | 1% |
| IV. | 0,128 | 0,138 | + + |
| V. | 0,079 | 0,099 | 1,5% |
| VI. | 0,091 | 0,131 | + |
| VII. | 0,078 | 0,088 | 0,4% |
| VIII. | 0,08 | 0,105 | + + |

Alle diese mit Glykosurie einhergehenden Anstiege fallen in das Bereich dessen, was man, wie früher erwähnt, bei gesunden Menschen nach Zufuhr von 100 g Traubenzucker beobachten kann, ohne daß Zucker ausgeschieden wird. Die Grenze der physiologischen Norm (0,12%) wird nur in drei Fällen ein wenig überschritten; davon weist einer aber bereits vor Einnahme des Traubenzuckers einen höheren Wert auf (0,128%); selbst die höchste Zahl (0,145%) fällt durchaus noch in die breite Form alleiniger Hyperglykämie, die den Glykosurien vom gewöhnlichen Typus vorauszugehen pflegt.

Bei drei Frauen, die besonders hohe Harnzuckerprozente darboten, haben wir auch durch Belastung mit Amylazeen (200 g Semmel + 50 g Weizenmehl = 150 g KH auf einmal) Glykosurie zu erzeugen

gesucht, alle dreimal mit Erfolg, während der Plasmazucker auch hier zur Zeit der Zuckerabsonderung normal bleibt.

Fall III.

| | |
|---|---|
| 10 Uhr a. m. | Harnzucker 0. |
| | Plasmazucker 0,07 %. |
| | 150 KH (200 g Semmel + 50 g Weizenmehl). |
| 12 Uhr | Harnzucker 0,18 %. |
| | Plasmazucker 0,113 %. |
| 2 Uhr p. m. | Harnzucker 0. |
| 5 Uhr p. m. | Harnzucker 0. |

Fall I.

| | |
|---|---|
| 10 Uhr a. m. | Harnzucker 0. |
| | 0,064 % Plasmazucker. |
| | 150 KH (wie oben). |
| 12 Uhr a. m. | Harnzucker 0. |
| 3 Uhr p. m. | Harnzucker 0,21 % (polarimetrisch). |
| | Plasmazucker 0,084 %. |
| 5 Uhr p. m. | Harnzucker 0,2 %. |
| 8 Uhr p. m. | Harnzucker 0. |

Fall VIII.

| | |
|---|---|
| 10 Uhr a. m. | Harnzucker 0. |
| | 150 KH. |
| 11 Uhr a. m. | Harnzucker 0,2 %. |
| 12 Uhr | Harnzucker + +. |
| 2 Uhr p. m. | Harnzucker 0. |

Diese Feststellungen besagen nicht mehr und nicht weniger, als daß fast jede Frau während der Schwangerschaft, wenigstens in deren letzten Monaten, einen latenten renalen Diabetes aufweist: Überschwemmung des Organismus mit Traubenzucker läßt ihn sogleich in aller Schärfe hervortreten. Bei einer Anzahl von Frauen, die spontan keinen Zucker ausscheiden, genügt sogar, wie Reichenstein (49) gezeigt hat und wir durchaus bestätigen können, eine einmalige größere Kohlenhydratmahlzeit, um Zucker in den Harn zu treiben: es gesellt sich zur Glycosuria e saccharo die transitorische Glycosuria ex amylo; auch in diesen Fällen hielt sich, wie unsere Untersuchungen zeigen, der Blutzucker während der Zuckerausscheidung durchaus in normalen Grenzen. Bei einer kleineren Gruppe endlich — nach Ludwig (50) und Reichenstein sind es 10—11 % aller Schwangeren — zeigt sich bei gemischter Kost regelmäßig Zucker-

ausscheidung, also ein echter Diabetes, den wir, wie mir nach den bereits vorliegenden Untersuchungen nicht zweifelhaft ist, ganz generell als renal bedingt[1]) auffassen dürfen. Er ist stets leichter Art, zeigt unmotivierte Schwankungen seiner Intensität bis zum zeitweiligen völligen Erlöschen und pflegt nach der Geburt rasch abzuklingen. Bei disponierten Individuen kann er sich mit jeder Schwangerschaft von neuem einstellen, wofür Bennewitz (51) bereits 1865 ein überzeugendes Beispiel gebracht hat. Er ist meist erst in den letzten Monaten der Schwangerschaft ausgeprägt, doch konnte Lépine bei einer Frau, die im Februar schwanger wurde, bereits Anfang Mai Zucker feststellen; in den Fällen von Maase, sowie Novak, Porges und Strisower wurde der Zucker öfters bereits im vierten und fünften Monat gefunden.

---

Wenn ich noch ganz kurz zusammenfassend ein Bild von dem renalen Diabetes des Menschen entwerfe, so ist es dies: es handelt sich stets um einen leichten Diabetes (Spuren bis 1,5 % in der Tagesmenge), welcher häufig von der Menge der zugeführten Kohlenhydrate völlig unabhängige Schwankungen aufweist. Unabhängig von der Erfahrung ist er auch insofern, als selbst bei starker Belastung mit Amylum mehr als 20—30 g Zucker pro Tag kaum ausgeschieden werden. Innerhalb dieser Grenzen kann man aber in fast allen Fällen sehr deutlich den Anstieg bei reichlichen, das Sinken der Glykosurie bei spärlichem Nahrungskohlenhydrat verfolgen. Traubenzuckerzufuhr gibt deshalb auch fast stets erhebliche alimentäre Glykosurie (1 % und mehr). Bei völliger Kohlenhydratentziehung kann der Harn sofort zuckerfrei sein, kann aber auch dauernd deutliche Mengen oder wenigstens Spuren von Dextrose führen.

Ein solcher Verlauf einer Glykosurie muß stets den Verdacht auf die renale Natur der Krankheit wachrufen; entscheidend ist aber erst die Bestimmung des Zuckers im Blutplasma, die auch im Moment der Zuckerabsonderung selbst den Blutzucker innerhalb der Grenzen der physiologischen Norm (0,08—0,12 %) zeigt.

1) Man hat aus dem Umstande, daß Schwangere häufig alimentäre Lävulosurie zeigen, auf eine Störung der Leberfunktion schließen wollen. Das ist nach unseren neugewonnenen Erkenntnissen nicht statthaft. Ist eine Glykosurie renal bedingt, dann wird aller Wahrscheinlichkeit nach nicht nur bei normalem Blutglukosespiegel Traubenzucker, sondern auch bei normalem Lävulosespiegel Fruchtzucker abgesondert werden; aus einer Bestimmung Schirokauers geht denn auch in der Tat hervor, daß bei alimentärer Lävulosurie der Schwangeren der Plasmazucker nicht erhöht ist (0,105 %).

Ob gleichzeitig Zeichen einer Nierenreizung bestehen, worauf früher viel Wert gelegt wurde, ist für die Diagnose absolut gleichgültig.

Die praktische Bedeutung der Erkennung eines renalen Diabetes liegt darin, daß bei dieser vielleicht auch abgesehen von der Schwangerschaft gar nicht so seltenen Form der Zuckerkrankheit von jeder Art diätetischer Beschränkung abgesehen werden darf.

## IV. Theoretisches.

### a) Ätiologie der menschlichen Form.

Im Tierexperiment sehen wir renale Glykosurien hauptsächlich als Giftwirkung der Schwermetalle — welches sind die Ursachen des menschlichen renalen Diabetes? Ich halte die Vermutung nicht mehr für ganz phantastisch, daß hier endogene Stoffwechselgifte — Eiweißabbauprodukte, Lipoide? — in Frage kommen. Gerade die neuesten Erfahrungen über die renale Natur der in der Schwangerschaft vorkommenden Glykosurien scheinen mir diesem Gedanken eine Stütze zu geben. Daß in den Säften schwangerer Frauen differente Stoffe kreisen können, zeigen die mannigfachen klinischen Störungen, die wir geradezu mit dem Namen Schwangerschaftstoxikosen belegen, zeigen aber auch eine Reihe biologischer Erfahrungen, von denen ich nur das von Abderhalden (52) nachgewiesene Auftreten von Schutzfermenten, die auf den Abbau von Placentareiweiß eingestellt zu sein scheinen, nennen möchte. Nun lehren andererseits die Forschungen Lépines, daß sich aus den Organen Stoffe extrahieren lassen, die vorübergehende Glykosurien ohne Erhöhung des Blutzuckerniveaus erzeugen. Wäre es nicht denkbar, daß derartige, etwa der Placenta oder dem Fötus entstammende Substanzen auch in der Pathogenese der renalen Schwangerschaftglykosurie eine Rolle spielen?

Für die anderen Fälle von menschlichem renalen Diabetes, die sich nicht nach einheitlichen Gesichtspunkten ordnen lassen, ist freilich die Vermutung, daß ein Organgift wirksam sei, erst recht hypothetisch. Vielleicht wird sich noch eine enterotoxische Gruppe aufstellen lassen. Es ist auffällig, daß in dem ersten Falle meiner Beobachtung die Glykosurie zur Zeit heftigster Durchfälle konstatiert wurde und mit deren Abklingen auch selbst verschwand. In dem Falle von Tachau bildete sich die Störung im Anschluß an heftige Durchfälle aus. Zu erinnern wäre hier vielleicht daran, daß im Verlaufe der asiatischen Cholera nicht selten eine Glykosurie leichteren Grades beobachtet wird (Gubler sah nie über 1% Zucker, Naunyn einmal 2%). Doch ich möchte mich nicht allzu weit in das Gebiet der Spekulation verirren.

b) Pathologische Physiologie des renalen Diabetes.

So wenig endgültig auch vielleicht die Vorstellungen sein mögen, die im folgenden entwickelt werden, so erscheint mir doch der Versuch, etwas über den Mechanismus der vorliegenden Stoffwechselstörung auszusagen, berechtigt. Schon um über die verschwommene Aussage, die Nieren würden für den Blutzucker durchlässiger, hinaus eine anschauliche Vorstellung zu gewinnen, wie etwa die Störung im feineren Stoffwechsel der Nierenzelle zu denken sei.

Es ist für mich unzweifelhaft, daß die hier betrachteten experimentellen Formen und klinischen Fälle einen durchaus andersartigen Typus der Zuckerkrankheit darstellen als der geläufige Diabetes mellitus. Aber die Frage muß sogleich erörtert werden, ob die Etikette »renale« Glykosurie, mit der wir ihn kurzerhand versehen haben, allen Bedenken stand hält. Der Umstand, daß nach Ausschaltung der Nieren eine Hyperglykämie fehlt, weist allerdings zwingend darauf hin, daß ohne dieses Organ die Störung nicht zustande kommt, aber er beweist noch nicht, daß das, was wir doch wohl mit der Bezeichnung renal meinen, die mangelnde Fähigkeit der Nierenzelle, den Blutzucker zurückzuhalten, wirklich die eigentliche Ursache der Glykosurie sei. Wie bei allen Stoffen nämlich, die durch die Niere ausgeschieden werden können und deren Ausscheidung eine Alteration erfährt, kann die Schuld auch für den Zucker ebensosehr wie an dem ausscheidenden Organe auch an der Art liegen, in welcher er im Blute kreist. Ich erinnere an den ganz ähnlichen Gedankengang, der bei der Theorie der gichtischen Urikämie eine Rolle spielt. Stellen wir uns mit Pavy (53), Lépine (54), Löwi (55) u. a. vor, daß auch der unseren Bestimmungsmethoden direkt zugängliche Zucker, der »sucre immédiat« nicht frei gelöst ist, sondern in irgendeiner lockeren Bindung sich befindet, die ihn geradezu vor der exzernierenden Tätigkeit der Niere schützt, dann wäre eine Erklärung für die uns beschäftigenden Formen der Glykosurie gefunden, die doch sehr von dem abweicht, was man sich unter renalem Diabetes vorstellt: es wäre dann anzunehmen, daß unter gewissen Umständen die schützende Bindung, die den Zucker in eine kolloidale, für die Niere unangreifbare Modifikation bringt, nicht zustande kommt oder gesprengt wird; jedes frei gelöste Zuckermolekül aber tendiert die Niere auszuscheiden: es wäre also selbst eine Hypoglykämie möglich. Lépine nimmt allerdings vor allem ein »dégagement du sucre virtuel« an, also eine Befreiung jenes fester an Proteine gebundenen Zuckers, der in vitro nur durch längeres Kochen

mit Mineralsäure abgespalten wird, und läßt diese Entbindung des Zuckers vorzugsweise im Kapillargebiet der Niere vor sich gehen.

Die Grundlagen der Lehre von der Bindung des Zuckers im Blut sind durchaus hypothetisch. Früher nahmen manche an, daß das von Drechsel in der Leber, später von anderen auch im Blute gefundene Jecorin, eine Lezithinglykose, der Träger des Zuckers zu den Geweben sei. Neuerdings wird das Jecorin für ein Kunstprodukt gehalten. Weiter behaupten einige, daß der sogenannte »freie« Zucker nicht dialysiert, was allerdings von anderer Seite entschieden bestritten wird: zurzeit ist es recht wahrscheinlich gemacht, daß der Zucker im Plasma frei gelöst ist. Dafür spricht einmal, daß man bei den neueren Enteiweißungsmethoden mit Fällung des Eiweißes durch kolloidale Metalle nicht den mindesten Verlust an Zucker erleidet; ein sehr wichtiges Argument haben ferner Michaelis und Rona (56) durch ihre Kompensationsmethode beigebracht: sie bestimmen in einer gewissen Blutmenge den Zucker exakt und lassen diesen gegen eine Außenflüssigkeit dialysieren, welche eine identische Zuckerkonzentration aufweist; wäre im Innern der Zucker ganz oder teilweise gebunden, so müßte von dem Zucker der Außenflüssigkeit etwas in die Hülse hinein diffundieren; das ist aber nicht der Fall; die Konzentrationen bleiben innen und außen unverändert gleich.

Immerhin wird man die Bindungshypothese, nachdem sie einmal in die Diskussion geworfen ist, auch in Zukunft nicht ganz vernachlässigen können: es könnte sich das Blut im lebenden Organismus doch anders verhalten als im Dialysierschlauch.

Eine zweite Möglichkeit der Erklärung des renalen Diabetes wäre die, daß die Zuckerausscheidung Folge einer Hemmung der Rückresorption sei. Auf Grund der Untersuchungen von Nishi (57), der unter normalen Verhältnissen die Nierenrinde stets zuckerhaltig, das Nierenmark stets zuckerfrei fand, dürfen wir annehmen, daß im Glomerulus Zucker mit abfiltriert wird, der aber auf dem Wege durch das Kanälchensystem durch Rückresorption wieder verschwindet. Möglicherweise ist die geringe (von Spuren bis zu 0,04% schwankende) Zuckermenge, die man physiologischerweise im Harne nachweisen kann, ein der Rückresorption entgangener Rest.

Für eine Form der renalen Glykosurie darf man nach meiner Ansicht in der Tat das Fehlen der Rückresorption verantwortlich machen, nämlich für die Kochsalzglykosurie des Kaninchens. Wir haben hier eine Glomerulusdiurese vor uns, welche den filtrierten Zucker so rasch durch die Kanälchen hindurchführt, daß eine Rück-

resorption unterbleibt oder jedenfalls in ungenügendem Maße stattfindet. So ließe es sich erklären, daß bei normalem Blutzuckergehalt noch keine deutliche Salzglykosurie auftritt (weil eben durch partielle Rückresorption der Harnzucker noch unter die Schwelle der Nachweisbarkeit hinabgedrückt wird), daß aber eine Erhöhung des Blutzuckerniveaus viel leichter als sonst zur Glykosurie führt: es ist jedenfalls bemerkenswert, daß die Zahlen für den Zucker im Plasma und Harn nahe übereinstimmen, wie es bei einem filtrativen Prozeß zu erwarten ist: wir fanden einmal 0,201 % Zucker im Plasma bei 0,25 % in gleichzeitig gelassenem Harn, ein anderes Mal 0,274 % im Plasma, bei 0,32 % im Harn.

In diesem Sinne hat auch Jakobj (58) trotz der später nachgewiesenen Hyperglykämie nicht unrecht, wenn er die Koffeinglykosurie des Kaninchens als renal bezeichnet.

Für die übrigen renalen Glykosurien trifft meines Erachtens die Annahme einer gestörten Rückresorption nicht zu. Das ist schon deshalb unwahrscheinlich, weil bei ihnen der Blutzuckergehalt normal oder subnormal ist. Weiter beträgt das Harnzuckerprozent öfters das Acht- bis Zehnfache des Blutzuckers. Wir hätten also eine elektive Hemmung der Rückresorption des Zuckers bei außerordentlich starker Rückresorption des Wassers anzunehmen, das, da die wirkliche Harnmenge bereits 1500 ccm ausmacht, vom Glomerulus in einer Menge von 12—15 l abgesondert sein müßte. Endlich ist es nicht ganz unwahrscheinlich, daß die Rückresorption durch die Henleschen Schleifen stattfindet, während die Schwermetalle ihren Angriffspunkt an den gewundenen Harnkanälchen haben.

Für das Verständnis der renalen Glykosurien geht man wohl am besten von dem Verhalten der Niere bei den hyperglykämischen Diabetesformen aus. Es dürfte allseitig anerkannt werden, daß beim Diabetes mellitus der Zuckerausscheidung ein echt sekretorischer Prozeß im Nierenepithel zugrunde liegt, einmal wegen der häufig zu beobachtenden außerordentlich hohen Konzentration des Harnzuckers überhaupt, andererseits wegen der Launenhaftigkeit, mit der bald bei einem hohen Harnzuckerwerte wenig Zucker ausgeschieden wird, bald einer relativ geringen Hyperglykämie eine abundante Glykosurie entspricht.

Bei der Sekretion des Traubenzuckers sind, wie neue Untersuchungen von v. Konschegg (59) zeigen — ähnlich wie bei der Sekretion von Farbstoffen — zwei voneinander unabhängige Phasen zu unterscheiden, einmal die Aufnahme und Speicherung von Zucker in der Zelle, sodann die Ausstoßung in das Kanälchenlumen. Der

Autor hat sich mit der im Verlaufe wiederholter Adrenalininjektionen auftretenden Zuckerdichtigkeit der Niere befaßt und dabei gefunden, daß die entbluteten Nieren[1]) solcher Tiere erheblich mehr Zucker enthalten können, als die Nieren unbehandelter Kontrolltiere (bis zu 0,2 %: gegen 0,04 % beim normalen Tiere). Er zieht daraus den Schluß, daß das Wesen der Adrenalingewöhnung nicht darin bestehe, daß die Nieren keinen Zucker mehr aus dem Blute aufzunehmen vermögen, sondern darin, daß sie sich im Gegenteil noch reichlich mit Zucker beladen, ihn aber nicht mehr nach außen abgeben.

Für den Diabetes mellitus wäre also die Sachlage so vorzustellen, daß die Nierenzellen erst bis zu einer gewissen Höhe Zucker in sich aufgenommen haben müssen, ehe sie mit der Sekretion beginnen. Es würde also auch normalerweise Zucker in die Zelle des gewundenen Harnkanälchens eindringen, aber nicht die Sekretionsschwelle erreichen; ja die im Normalfalle sich speichernde Zuckermenge muß sogar noch erheblich unterhalb dieser Schwelle bleiben, da selbst Erhöhungen des Plasmazuckers bis zu 0,18 % ertragen werden, ohne zu Glykosurie zu führen.

Es bietet nun aber kaum eine Schwierigkeit, sich vorzustellen, daß als Pendant zu der durch Adrenalin erzielbaren Unterempfindlichkeit, wie sie auch bei der menschlichen Schrumpfniere einzutreten scheint, unter pathologischen Bedingungen sich auch ein Zustand übermäßiger Erregbarkeit des sezernierenden Faktors etablieren kann, so daß intrazelluläre Zuckermengen, die für gewöhnlich durchaus noch keinen Sekretionsreiz bedeuten, nun bereits ausgestoßen werden. Sicherlich wird durch schwere Metallsalzvergiftung die Zelle des gewundenen Harnkanälchens schwer geschädigt und ihrer vitalen Fähigkeiten beraubt, aber während des ersten Stadiums der schweren tödlichen und während der ganzen Dauer der leichten, wieder zur Restitution führenden Vergiftung kann dieser Minderwertigkeit ein Zustand erhöhter Funktionsbereitschaft gegenüberstehen. Es ist mir, wie schon betont, wahrscheinlich, daß nicht nur die Glykosurie die Folge dieser leichteren Ansprechbarkeit des sekretorischen Anschnittes ist, sondern daß auch die enorme Diurese darauf zurückgeführt werden kann, also keine glomeruläre Wasserfiltration, sondern eine tubuläre Wassersekretion bedeutet.

Man wird im übrigen je nach dem Empfindlichkeitsgrade der erkrankten Nierenzelle verschiedene Grade der Störung unterscheiden

1) Der geringe noch verbleibende Blutgehalt hat, wie v. Konschegg nachwies, keinen Einfluß auf den Zuckergehalt der Niere.

müssen. In den schwereren Fällen von renalem Diabetes wird bereits bei sehr niedrigem Zuckergehalte der Nierenzelle (entsprechend einem niedrigen Plasmazuckergehalte) die abnorme Zuckersekretion einsetzen, in anderen Fällen wird erst ein Zuckergehalt, der bereits an der oberen Grenze der Norm oder sogar in der hyperglykämischen, aber präglykosurischen Zone liegt, den wirksamen Reiz abgeben. So erklärt es sich, daß Schwankungen des Blutzuckerspiegels, wie sie physiologischerweise durch Kohlenhydrat- bzw. Traubenzuckerzufuhr oder durch Kohlenhydratentziehung hervorgerufen werden, in deutlichen Schwankungen der Harnzuckerkurve ihren Ausdruck finden[1]; auch die renale Glykosurie muß bis zu einem gewissen Grade von dem Kohlenhydratgehalt der Nahrung abhängig sein.

Der durch exogene und endogene Gifte erzeugbare renale Diabetes des Menschen und der Tiere wäre also zu definieren als Ausstoßung des ständig vorhandenen (und ständig sich erneuernden) physiologischen Zuckervorrats der sekretorischen Nierenabschnitte. In welchen Beziehungen steht nun dieser Diabetes zum Phlorhizindiabetes? Es ist schon hervorgehoben, daß letzterer, der abnorme Grade erreichen kann, bei dem der Blutzucker mächtig absinkt, bei dem das Eiweiß in großem Maßstabe zur Zuckerbildung herangezogen wird, der nicht an die regulatorische Funktion der Leber geknüpft ist, sich nicht einfach graduell von den Nierengiftglykosurien unterscheidet, sondern einen ganz eigenen auf andere Weise nicht reproduzierbaren Typus darstellt. Eine theoretische Auffassung des Phlorhizindiabetes habe ich schon früher in einer gemeinsamen Arbeit mit Isaac (60) gegeben; ich möchte sie noch einmal kurz rekapitulieren, um den Gegensatz zu den in dieser Arbeit besprochenen Glykosurien noch schärfer hervorzuheben. Die Beziehung der Nierenzelle zum Traubenzuckermolekül erschöpft sich nicht darin, daß sie es speichert und sezerniert, sondern es ist noch anzunehmen, daß sie es in ihren eigenen Stoffwechsel einbeziehen und zu diesem Zweck an ihr Protoplasma fixieren kann: Das wäre also eine Art protoplasmatischen sucre virtuel. Das Phlorhizin macht nun diese virtuelle Bindung unmöglich und stört so die Vorbedingung für die Verwertung des Zuckers im Lebensprozeß der Nierenzelle. Infolgedessen häuft sich der Zucker im Zelleninnern an und wird schließlich ins Kanäl-

1) Siehe z. B. die von uns untersuchte Gravide: Nüchtern ohne Zucker im Harn: 0,07 Zucker im Plasma, bei 0,25% Zucker im Harn: 0,098 Zucker im Plasma, bei 0,82% Zucker im Harn: 0,118 Zucker im Plasma.

chenlumen sezerniert. Aber die zuckerhungrige Nierenzelle reißt — obwohl vergeblich — immer neue Traubenzuckermengen aus dem Blute an sich — daher die starke Hypoglykämie — ja sie baut sogar höchstwahrscheinlich aus eigenen stickstoffhaltigem Material synthetisch Zucker auf.

So kommt es, daß die Zuckerausscheidung im Phlorhizindiabetes gewaltige Dimensionen annimmt und selbst durch Hungern in ihrer Intensität nicht mehr zurückgedämmt werden kann, während sie sich bei den anderen Formen des renalen Diabetes in relativ bescheidenen Grenzen bewegt.

---

## Literatur.


I.

1. R. Lépine, Nécessité d'admettre l'intervention d'un élément rénal dans le diabète. Congr. français de médecine int. 14 août 1895. Revue de méd. 1896, S. 594.
2. Klemperer, Über regulatorische Glykosurie und renalen Diabetes. Berichte des Vereins für innere Medizin. Berlin, 18. Mai 1896.
3. Liefmann und Stern, Biochem. Zeitschr. 1906, Bd. I; v. Noorden, Die Zuckerkrankheit, 1912, S, 153.
4. L. Pollak, Experimentelle Studien über Adrenalindiabetes. Archiv für experim. Path. und Pharmakol., Bd. 61.
5. Fürth und Schwarz, Über die Hemmung der Adrenalinglykosurie durch Pankreaspräparate. Biochem. Zeitschr. Bd. 39.
6. v. Mering, Über experimentellen Diabetes. Verh. des Kongresses für innere Med. 1886.

II.

7. E. Frank und A. Bretschneider, Zur Frage der Restreduktion des Blutes nach der Vergärung. Zeitschr. für physiolog. Chemie, Bd. 71, 1911.
8. E. Frank und Bretschneider, Über die Kohlenhydrate der roten Blutkörperchen. Zeitschr. für physiolog. Chemie, Bd. 76, 1912.
9. U. Rose, Der Blutzuckergehalt des Kaninchens usw. Archiv für experim. Path. und Pharmakol. Bd. 50.
10. Graf, Glykosurie bei Quecksilbervergiftungen. Inaug.-Dissert. Würzburg 1895.
11. Kissel, Über den Glykogenumsatz in der Kaninchenleber. Inaug.-Dissert. Würzburg 1894.
12. P. F. Richter, Zur Frage des Nierendiabetes. Deutsche med. Wochenschr. 1899, S. 840.
13. T. Woroschilsky, Über die physiolog. Wirkung des Urans. Inaug.-Diss. Dorpat 1889.
14. H. Meyner, Der Kohlenhydratverbrauch bei Uranvergiftung. Inaug.-Dissert. Würzburg 1898.
15. R. Lépine und Boulud, Über die Abwesenheit von Hyperglykämie bei Uranylvergiftung. Revue de méd. 1904; le diabète sucré 1909, Paris, Felix Alcan.

16. Blanck, Glykosurie bei Uran- und Chromvergiftung. Medizinische Klinik 1905, S. 1144.

17. R. Fleckseder, Über Hydrops und Glykosurie bei Uranvergiftung. Arch. f. experim. Path. u. Pharmakol., Bd. 56.

18. L. Pollak, Über renale Glykosurien. Arch. f. experim. Path. und Pharmakol., Bd. 64.

19. O. Löwi, Abschn.: Stoffwechsel bei Vergiftungen, Bd. II, S. 764.

20. Veron, Thèse de Paris 1885.

21. J. Pal, Chromvergiftung und Glykosurie. Wiener med. Wochenschr. 1902, S. 845.

22. Lohr, Akute Chromvergiftung; spontane Glykosurie. Berl. klinische Wochenschr. 1904, S. 749.

23. v. Kossa, Chromsäurediabetes. Pflügers Archiv 1902, Bd. 88.

24. L. Pollak, Zur Klassifikation der Glykosurien. Arch. f. experim. Path. und Pharmakol., Bd. 61.

25. P. F. Richter, a. a. O.

26. R. Lépine, Le diabète sucré, S. 289.

27. S. Weber, Experimentelle Untersuchungen zur Physiologie und Pathologie der Nierenfunktion. Arch. f. experim. Path. und Pharmakol., Bd. 54.

28. I. Pohl, Über subakute Nephritis. Arch. f. experim. Path. und Pharmakol., Bd. 67.

29. Schlayer (und seine Mitarbeiter). Deutsches Archiv f. klin. Medizin, Bd. 90, 91, 92, 98.

30. C. Bock und F. A. Hoffmann, Experimentalstudien über Diabetes 1874, Berlin, H. E. Oliven.

31. Underhill und Closson, The mechanism of salt glycosuria; American Journal of physiology, Bd. 15.

32. E. Külz, Salzglykosurie. Eckhardts Beiträge zur Physiologie 1872.

33. Mc. Guigan, American Journal of physiology Bd. 24, 1910.

34. R. Lépine, Le diabète sucré, S. 291—294.

35. J. De Meyer, Recherches sur le diabète pancréatique. Arch. intern. de Physiologie Vol. VII, S. 353 ff. et Vol. VII, S. 121—180.

36. J. Bang, Der Blutzucker, Wiesbaden 1912, S. 96.

III.

37. Kolisch und Buber, Zur Kasuistik des Diabetes decipiens. Wiener klin. Wochenschr. 1897, S. 553.

38. H. Lüthje, Beitrag zur Frage des renalen Diabetes. Münch. med. Wochenschr. 1901, Nr. 38.

39. R. Lépine, Sur la question du diabète rénal. Berl. klin. Wochenschr. 1905 (Festschrift für Ewald).

40. E. Frank, Weitere Beiträge zur Physiologie des Blutzuckers. Zeitschr. f. physiolog. Chemie, Bd. 70.

41. B. Naunyn, Der Diabetes melitus. Wien 1906. Kap. Nierendiabetes.

42. M. Bönniger, Beitrag zur Frage des Nierendiabetes. Deutsche med. Wochenschr. 1908, S. 870.

43. W. Weiland, Über einige ätiologisch bemerkenswerte Diabetesformen. Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 102.

44. H. Tachau, Beitrag zum Studium des Nierendiabetes. Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 104.

45. C. Maase, Schwangerschaft und Glykosurie, Charité-Annalen 35, 1911.

46. Porges, Novak und Strisower, Nierendiabetes in der Schwangerschaft. Deutsche med. Wochenschr. 1912, S. 1868.

47. Schirokauer, Der Zuckerstoffwechsel in der Schwangerschaft. Berl. klin. Wochenschr. 1912, S. 500.

48. Bergsma, Der Zuckerstoffwechsel in der Schwangerschaft und im Wochenbett. Zeitschr. für Geburtshilfe und Gynäkologie, Bd. 72.

49. Reichenstein, Wiener klin. Wochenschr. 1909, Nr. 42 und 1911, Nr. 24.

50. H. Ludwig, Über Glykosurie und alimentäre Glykosurie in der Schwangerschaft. Wiener klin. Wochenschr. 1899.

51. Bennewitz, Hufelands Journal 1865, I, S. 114.

IV.

52. E. Abderhalden, Schutzfermente des tierischen Organismus. Berlin 1912, Springer.

53. F. W. Pavy, Der Kohlenhydratstoffwechsel, Deutsche Ausgabe von Dr. Möckel, Leipzig, Engelmann 1907.

54. R. Lépine, Le diabète sucré. Kap. Phlorhizindiabetes, S. 281.

55. O. Löwi, Untersuchungen zur Physiologie und Pharmakologie der Nierenfunktion. Arch. f. experim. Path. und Pharmakol. Bd. 48.

56. L. Michaelis und P. Rona, Untersuchungen über den Blutzucker. Biochem. Zeitschr. Bd. XIV, 1908.

57. M. Nishi, Über die Rückresorption des Zuckers in der Niere. Arch. f. experim. Path. u. Pharmakol. Bd. 62.

58. C. Jacobj, Über künstlichen Nierendiabetes. Arch. f. experim. Path. u. Pharmakol. Bd. 35.

59. A. v. Konschegg, Über die Zuckerdichtigkeit der Nieren nach wiederholten Adrenalininjektionen. Arck. f. experim. Path. und Pharmakol. Bd. 70.

60. E. Frank und S. Isaac, Beiträge zur Theorie experimenteller Diabetesformen. Arch. f. experim. Path. und Pharmakol. Bd. 64.

---

XX.

Arbeiten aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie zu Straßburg.

# Über das Wesen der Methylalkoholvergiftung.

Von

**Johannes Król,**

2. Assistenten am pharmakologischen Institut.

---

Die in der Zeit vom 25. Dezember 1911 bis 1. Januar 1912 im Asyl für Obdachlose in Berlin[1]) aufgetretenen Erkrankungen von mehr als 100 Personen, darunter 57 Fälle mit tödlichem Ausgang, erregten bekanntlich in den weitesten Kreisen ein großes Aufsehen und gaben auf medizinischer Seite zu einer eingehenden Diskussion über die Ursache derselben Anlaß. Im allgemeinen war man darüber einig, daß es sich nicht um eine Infektionskrankheit, z. B. Cholera, handelte, sondern daß man es mit Vergiftungen zu tun hatte.

Man dachte dabei zunächst an Vergiftung durch Bücklinge, durch Arsenik und sogar durch Kupfer. Gegen Fischvergiftung sprach schon der Umstand, daß nur ein Teil der Erkrankten Fische genossen hatte.

Als man also über die Ursache der Erkrankungen noch ganz im Unklaren war, wurde u. a. die Entnahme und Untersuchung zahlreicher Proben von Trinkbranntweinen auf Gifte angeordnet. Tags darauf wurde bereits in der staatlichen Nahrungsmitteluntersuchungsanstalt in Berlin in dem Branntwein aus einer in der Nähe des Asyls gelegenen Schankwirtschaft Methylalkohol festgestellt. Bei der Durchsuchung einer Drogerie in Charlottenburg wurden dann große Mengen

---

1) E. Stadelmann, Gutachten über die in der Zeit von Weihnachten bis Neujahr 1911/12 in Berlin vorgekommenen Massenvergiftungen mit Methylalkohol. Erstattet im Auftrage der Staatsanwaltschaft I Berlin. Vierteljahrsschrift für gerichtl. Medizin und öffentliches Sanitätswesen 1912, 4. Heft.

von Methylalkohol beschlagnahmt. Prof. Juckenack[1]), der Vorstand der staatlichen Nahrungsmitteluntersuchungsanstalt, hatte die Untersuchung des Methylalkohols lediglich deswegen veranlaßt, weil er sich sagte, daß, falls der Schnaps schuld sein sollte, in erster Linie Methylalkohol in Frage kommen könnte. Es konnte dann weiter festgestellt werden, daß alle Insassen des Asyls von dem methylalkoholhaltigen Branntwein getrunken hatten. Auch in den Leichen wurde im Magen und in anderen Organen, namentlich in der Leber, Methylalkohol gefunden.

Es entstand die Frage, in welcher Weise der Methylalkohol die Vergiftungen hervorgerufen hatte. Diese Frage konnte nicht ohne weiteres beantwortet werden, weil die Erkrankungen nicht akut verliefen, wie nach Giften, die durch entsprechende, einmalige Gaben tödliche Vergiftungen verursachen. Es wurden zahlreiche Ansichten über die Art, wie der Methylalkohol die Vergiftungen hervorgerufen hatte, geltend gemacht[2]). Wassermann meinte, daß unter dem Einfluß des Methylalkohols im Magen-Darmkanal aus dem Eiweiß sich Toxopeptide gebildet hatten. Stadelmann[3]) nahm an, daß es sich beim Methylalkohol um eine kumulierende Wirkung handelte, so daß der häufige Genuß selbst kleiner Mengen zur schweren Erkrankung führen kann, und das liege wahrscheinlich daran, daß der Methylalkohol sehr langsam oxydiert und durch den nicht oxydierten Anteil die Kumulierung herbeigeführt werde. Magnus-Levy[3]) ging von der Ansicht aus, daß man es beim Methylalkohol mit einer giftigen Wirkung zu tun hätte, wie es sonst nur sehr hochmolekulare Atomkomplexe unbekannter, chemischer Wirkung, die sog. Toxine und Ptomaïne herbeizuführen vermögen. Man könne annehmen, daß, wie so oft durch Methylierungen Alkaloidkomplexe verändert werden, auch hier

---

1) Juckenack, Die Methylalkoholvergiftung in Berlin. Münchn. med. Wochenschr. 1912, Nr. 4.

2) R. Förster, Über die Wirkung des Methylalkohols. Münch. med. Wochenschr. Nr. 5, S. 248, 1912. — Derselbe, Zur Differentialdiagnostik und Therapie der Methylalkoholvergiftungen. Münch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 16, S. 862. — Erich Harnack, Über die Giftigkeit des Methylalkohols. Korrespondenzblatt für Schweizer Ärzte 1912, Nr. 5. — Schweissinger, Über Methylalkohol. Gesellsch. für Natur- u. Heilkunde zu Dresden 20, I, 1912. — Alex Langgaard, Die Giftigkeit des Methyl- u. Äthylalkohols. Berl. klin. Wochenschr. 1912, Nr. 36.

3) Stadelmann und Magnus-Levy, Über die in der Weihnachtszeit vorgekommenen Massenvergiftungen in Berlin. Berl. med. Gesellsch. Sitzung vom 10. I. 1912.

durch den Methylalkohol eine Methylierung im Körper vorhandener Stoffe zustande gekommen sei.

Von der Tatsache ausgehend, daß von der gleichen Art und Menge des methylalkoholhaltigen Getränkes manche Personen erblindeten und starben, während andere überhaupt keine Beschwerden hatten, sprach Kobert[1]) von einer Idiosynkrasie, die dann allerdings bei einem ungewöhnlich hohen Prozentsatz von Menschen vorhanden gewesen wäre.

Schließlich hat noch eine ganze Reihe von Autoren (Hunt, Ohlemann, Fühner[2]) u. a.[3]) die Vergiftung nicht auf den Methylalkohol selbst, sondern auf Verunreinigungen desselben mit verschiedenen Stoffen, wie Furfurol, Oxalsäure und anderen Stoffen zurückzuführen versucht.

Schmiedeberg[4]) zeigte auf Grund von Versuchen, die von Ludwig Haller[5]) im Jahre 1838 an Menschen und Tieren ausgeführt waren, daß der Methylalkohol als solcher mindestens nicht stärker wirkt als der gewöhnliche Alkohol.

Die ersten Versuche über die Wirkungen des Holzgeistes auf den tierischen Organismus, und zwar an Menschen und Tieren, hat Ludwig Haller ausgeführt in Berücksichtigung der »Vermutung, daß der Holzgeist ungeachtet der großen Menge der verschiedenen Arten von geistigen Getränken, die sich der Mensch auf mehr oder weniger künstliche Weise aus den verschiedensten Erzeugnissen der Natur zu verschaffen gewußt hat, auch noch in dieser Eigenschaft in Anwendung gezogen werden könnte. Auch soll er schon damals nach Mitscherlich in England zur Nachbildung von Rum im Gebrauche gewesen sein«.

Haller trank selbst mehrmals zwei Drachmen (7,5 g) bis $^1/_2$ Unze

---

1) R. Kobert, Kompendium der prakt. Toxikologie 1912, V. Aufl., S. 219.

2) Fühner, Über Methylalkohol. Referat im biochem. Zentralblatt, Bd. III. 1905, Nr. 902.

3) K. v. Bushka, Zur Frage der Methylalkoholvergiftungen. Wiener klinisch-therap. Wochenschr. 1912, Nr. 23. — Roepert, Klinische Bemerkungen über die Methylalkoholvergiftungen. Med. Gesellsch. zu Leipzig 6. II. 1912. — Fritz Strassmann, Die Vergiftungsfälle im städtischen Obdach. Verein für innere Medizin 8. I. 1912. — Derselbe, Über die im städtischen Asyl zu Berlin beobachteten Vergiftungen. Deutsche med. Wochenschr. 1912, Nr. 3.

4) O. Schmiedeberg, Über Methylalkoholvergiftung. Therapeut. Monatshefte, Mai 1912.

5) Ludwig Fr. Haller, Über die Wirkungen des Holzgeistes auf den tierischen Organismus. Dissertation, unter dem Präsidium von F. G. Gmelin. Tübingen, 1838.

(15 g) reinen Holzgeistes von 15—22° B. mit mehr oder weniger Wasser vermischt und bemerkte jedesmal einen brennenden Geschmack im Mund und Schlund und ein unangenehmes Brennen in der Magengegend, verbunden mit einer nauseosen Wirkung, die sich durch leichte Übelkeit und von Brechneigung und stärkerer Speichelsekretion begleitetes Auftreten kund gab. Im übrigen aber konnte er an sich und seinen Freunden »nichts von der allgemein belebenden und exzitierenden und noch viel weniger von der berauschenden Wirkung« bemerken, die der Weingeist hervorzubringen pflegt. Ebenso hatten die Versuche, die Haller an Kaninchen und Hunden ausgeführt, ergeben, daß einmalige Gaben von 30 g außer Schlaftrunkenheit, taumelndem Gang und Erbrechen sonst keine anderen, giftigen Wirkungen ausübten.

Spätere Untersuchungen, besonders die von J. Pohl[1]) u. a., haben aber gezeigt, daß sich die Verhältnisse ändern, sobald der Methylalkohol in mehrmaligen und besonders in kurzen Zwischenpausen wiederholten Gaben den Tieren eingegeben wird. Während Pohl Hunde wochen- und monatelang ohne Schaden für dieselben mit verschiedenen Alkoholen, wie Äthyl-, Isobutyl- und Amylalkohol füttern konnte, gelang es ihm nicht, Hunde, denen er wiederholte Gaben von 15—20 ccm Methylalkohol etwa jeden zweiten oder dritten Tag verabreicht hatte, länger als wenige Wochen am Leben zu erhalten. Die Tiere fraßen nicht, schliefen andauernd bewegungslos daliegend und gingen schließlich, selbst, wenn kein Alkohol mehr zugeführt wurde, an Respirationslähmung zugrunde.

Die Berliner Massenvergiftungsfälle boten eine Anzahl charakteristischer Symptome: Krämpfe, die sich bis zum Opisthotonus steigerten, Erbrechen, Erhöhung der Sehnenreflexe, lebhafte Erregungszustände, sogar Tobsuchtsanfälle, ferner Sehstörungen[2]), Seitenstechen, Konstriktionsgefühl, forcierte Atmung, die an den Zustand im Coma diabeticum erinnerte, von diesem sich jedoch dadurch unterschied, daß bei den Kranken das Bewußtsein für die Atmungsstörung vorhanden war. Die Fälle verliefen zeitlich außerordentlich verschieden, insofern als leichte Fälle zu schweren, anscheinend schwere in einigen Tagen gebessert wurden.

---

1) J. Pohl, Über die Oxydation des Methyl- und Äthylalkohols im Tierkörper. Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. XXXI, 281, 1893.

2) Fridenberg, Die Papilla optica bei der Methylalkoholvergiftung. Verhandlungen des 46. Jahreskongresses der Amerikanischen augenärztl. Gesellschaft zu Washington. — Grunow, Über schwere Bindehautentzündung durch Methylalkohol. Medizin. Reform 1912, Nr. 2, S. 33.

Wenn man diese Symptome der Berliner Fälle mit den von Haller und Pohl angegebenen Wirkungen vergleicht, so gelangt man zu dem Schluß, daß es sich in den Berliner Fällen weder um eine akute noch um eine chronische Vergiftung durch die Wirkungen des Methylalkohols handelte. Nach den Versuchen von Pohl und Bongers[1]) entsteht aber aus dem Methylalkohol im Organismus Ameisensäure, welche neben unverändertem Methylalkohol in den Harn übergeht.

Die bekannten Untersuchungen von Walter[2]) haben ergeben, daß an Hunden nach der Zufuhr von Mineralsäuren diese nicht wie bei Kaninchen durch das Blutalkali, sondern durch Ammoniak neutralisiert werden und daß infolgedessen die Ammoniakmenge des Harns vermehrt wird. Im Diabetes ist es die $\beta$-Oxybuttersäure, welche neben der vermehrten Ammoniakausscheidung auch eine Verminderung des Blutalkalis bewirkt und zur Acidose führt.

Da sich nun annehmen läßt, daß der Methylalkohol auch bei Menschen zum Teil nur bis zur Ameisensäure oxydiert wird, so wies Schmiedeberg darauf hin, daß die nach dem Genuß von methylalkoholhaltigem Branntwein in Berlin aufgetretenen Erkrankungen Folgen einer durch die Ameisensäure bedingten Acidose sein könnten, wie beim Diabetes durch die $\beta$-Oxybuttersäure. Die Ameisensäure sei in Form ihres Natriumsalzes unschädlich; wenn sie aber im Organismus selbst entsteht, so wird sie hauptsächlich durch das beim Eiweißumsatz abgespaltene Ammoniak neutralisiert. Dieser Neutralisierungsprozeß durch Ammoniak könnte bei gesunden und gut genährten Menschen selbständig erfolgen und dadurch den Körper vor den Folgen einer Herabsetzung des für ihn unumgänglich notwendigen Blutalkaligehaltes schützen; bei schlecht genährten oder durch Trunkenheit oder marastische Zustände heruntergekommenen Personen erschiene es wahrscheinlich, daß die Neutralisation der Ameisensäure auf Kosten des Natriumkarbonates des Blutes sich vollziehe und so den Tod der betreffenden Individuen hervorriefe. Schmiedeberg wies auch darauf hin, daß man über das Wesen der Vergiftung infolge wiederholten Genusses von Methylalkohol durch das Experiment Aufschluß erhalten könnte, wozu genaue Bestimmungen des

---

1) Bongers, Über die Ausscheidung körperfremder Stoffe in den Magen. Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. XXXV, 426, 1895.

2) Friedrich Walter, Untersuchung über die Wirkung der Säuren auf den tierischen Organismus. Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie VII, S. 148.

Ameisensäure-, Alkali- und Ammoniakgehaltes im Harn erforderlich wären.

Zur Entscheidung dieser von Schmiedeberg geäußerten Auffassung über das Zustandekommen dieser Methylalkoholvergiftungen stellte ich die vorliegenden Versuche an. Es handelt sich dabei um die Frage, ob an Hunden nach der Einverleibung von Methylalkohol Ammoniak in vermehrter Menge im Harn auftritt.

Zu den Versuchen diente ein etwa $1\frac{1}{2}$ Jahre alter, gesunder und kräftiger Hund von 15 kg Körpergewicht. Um möglichst alle Fehlerquellen, die von der Art und Weise der Ernährung des Tieres herrühren könnten, auszuschalten, wurde der Hund zunächst eine Woche lang an eine in bezug auf Qualität und Quantität gleichbleibende Nahrung gewöhnt. Diese bestand pro Tag aus:

250 g gekochtem Pferdefleisch,
250 g trockenem Weizenbrot,
650 g Brühe aus 500 g Pferdefleisch.

Diese Nahrung wurde dem Hunde in zwei Teilen täglich zu derselben Tageszeit verabreicht.

In den beiden ersten Versuchen wurde der Methylalkohol unverdünnt direkt unter die Nahrung gemischt, die der Hund trotz des Methylalkoholgehaltes mit größtem Appetit fraß, ohne sich auch nur im geringsten dagegen zu sträuben. Beim dritten Versuch wurde der mit der dreifachen Menge Wasser verdünnte Alkohol dem Tiere mit der Schlundsonde beigebracht. Der Methylalkohol war in vollständig reinem, acetonfreien Zustande von der Firma Merck & Co. in Darmstadt bezogen worden. Der regelmäßig zu derselben Zeit gesammelte Harn von je 24 Stunden wurde sofort zur Ammoniakbestimmung benutzt. Letztere führte ich nach dem bekannten, bei Vermeidung aller in Betracht kommenden Fehlerquellen völlig brauchbaren Schlösingschen Verfahren aus. Die Kalkmilch wurde jedesmal frisch bereitet, die Normallösungen von Schwefelsäure und Kalilauge genau auf ihren Titre eingestellt. Als Indikator diente Methylorange. Um vollständig sicher zu sein, wurde von jeder Harnprobe eine doppelte Bestimmung ausgeführt.

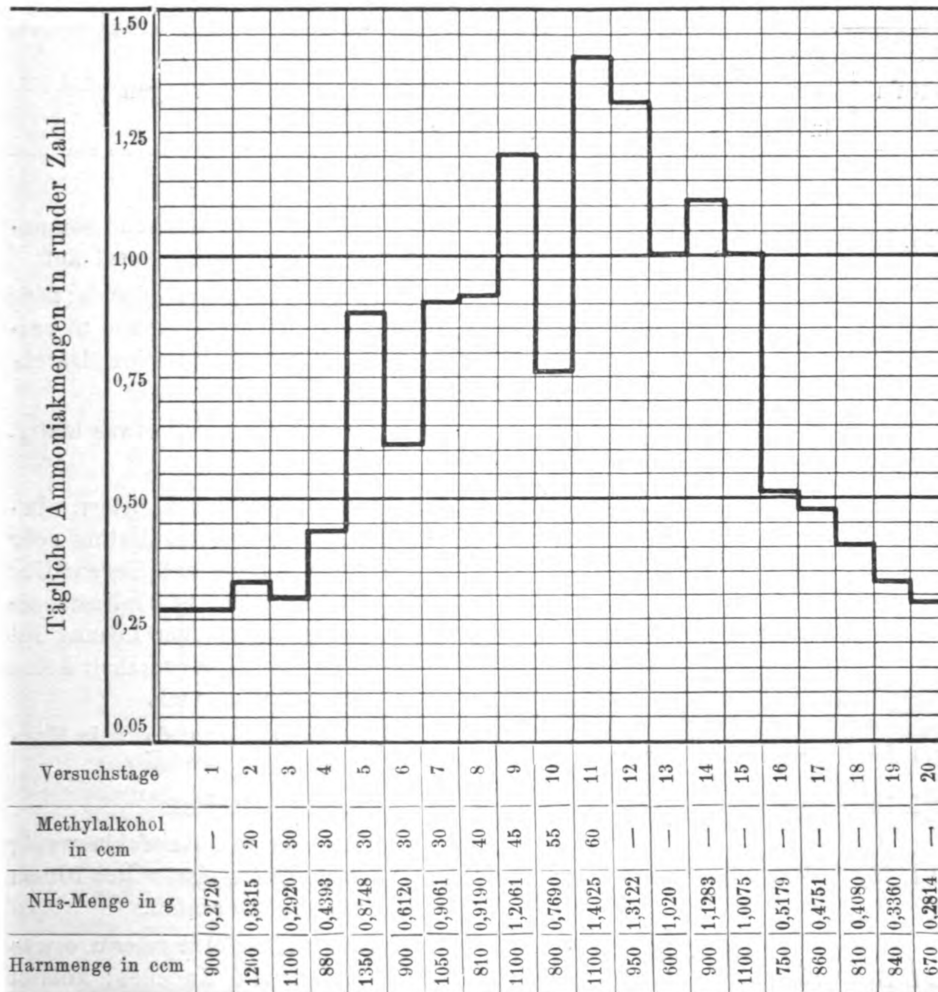
Die Resultate der Versuche sind in den folgenden Tabellen zusammengestellt.

### Versuch I.

Hund von 15,3 kg Gewicht, erhält insgesamt 370 ccm Methylalkohol.

| Datum | Harnmenge in ccm | Methylalkoholgaben in ccm | Absol. Menge d. gefundenen $NH_3$ in g | Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|
| 9. XII. 12 | 900 | — | 0,2720 | — |
| 10. XII. 12 | 1200 | 10 um 12 Uhr<br>10 » 6 » | 0,3315 | Befinden unverändert; Hund frißt gut. |
| 11. XII. 12 | 1100 | 10 » 9 »<br>10 » 1 »<br>10 » 6 » | 0,2920 | ebenso. |
| 12. XII. 12 | 880 | 10 » 9 »<br>10 » 1 »<br>10 » 6 » | 0,4393 | ebenso. |
| 13. XII. 12 | 1350 | 10 » 9 »<br>10 » 1 »<br>10 » 6 » | 0,8748 | Hund wird somnolent, liegt, steht auf Anruf auf, taumelt. |
| 14. XII. 12 | 900 | 10 » 9 »<br>10 » 1 »<br>10 » 6 » | 0,6120 | ebenso. |
| 15. XII. 12 | 1050 | 10 » 9 »<br>10 » 1 »<br>10 » 6 » | 0,9061 | ebenso. |
| 16. XII. 12 | 810 | 15 » 9 »<br>10 » 1 »<br>15 » 6 » | 0,9190 | Tier liegt fast bewegungslos da; frißt noch langsam die ganze Portion. |
| 17. XII. 12 | 1100 | 15 » 9 »<br>15 » 6 »<br>15 » 1 » | 1,2061 | Tier stark narkotisiert, erkennt kaum die ihm bekannten Personen wieder; frißt noch. |
| 18. XII. 12 | 800 | 20 » 9 »<br>15 » 1 »<br>20 » 6 » | 0,7690 | Zustand wie tags zuvor, nur wird die Respirationsfrequenz kleiner; Hund frißt noch. |
| 19. XII. 12 | 1100 | 30 » 9 »<br>30 » 1 » | 1,4025 | Respiration stark verlangsamt; Hund liegt noch bewegungslos da; erhält um 6 Uhr abends 5,0 $Na_2CO_3$ per os. |
| 20. XII. 12 | 950 | — | 1,3122 | Hund wird etwas lebhafter und frißt. |
| 21. XII. 12 | 600 | — | 1,0200 | Tier steht beim Anruf auf, taumelt noch stark; frißt die ganze Portion. |
| 22. XII. 12 | 900 | — | 1,1283 | Tier fast normal, frißt gut. |
| 23. XII. 12 | 1100 | — | 1,0075 | Hund normal und lebhaft. |
| 24. XII. 12 | 750 | — | 0,5179 | ebenso. |
| 25. XII. 12 | 860 | — | 0,4751 | » |
| 26. XII. 12 | 810 | — | 0,4080 | » |
| 27. XII. 12 | 840 | — | 0,3360 | » |
| 28. XII. 12 | 670 | — | 0,2814 | » |

Graphische Darstellung der ausgeschiedenen $NH_3$-Menge nach Methylalkoholfütterung im Versuch I.




| Versuchstage | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Methylalkohol in ccm | — | 20 | 30 | 30 | 30 | 30 | 30 | 40 | 45 | 55 | 60 | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| $NH_3$-Menge in g | 0,2720 | 0,3315 | 0,2920 | 0,4393 | 0,8748 | 0,6120 | 0,9061 | 0,9190 | 1,2061 | 0,7690 | 1,4025 | 1,3122 | 1,020 | 1,1283 | 1,0075 | 0,5179 | 0,4751 | 0,4080 | 0,3360 | 0,2814 |
| Harnmenge in ccm | 900 | 1200 | 1100 | 880 | 1350 | 900 | 1050 | 810 | 1100 | 800 | 1100 | 950 | 600 | 900 | 1100 | 750 | 860 | 810 | 840 | 670 |

Die Erwartung, daß die Menge des mit dem Harn ausgeschiedenen Ammoniaks eine Vermehrung erfahren werde, hat sich vollkommen bestätigt. Die Steigerung ist eine sehr bedeutende. Die Ammoniakmenge stieg nach der Aufnahme von Methylalkohol im Maximum im Versuch I von 100 auf 516, im Versuch II auf 372 und im Versuch III auf 240.

Bei dem Versuch II wurde der Harn vom 20. I., 21. I., 22. I. außerdem auf Ameisensäre quantitativ untersucht. Ich benutzte zur quantitativen Bestimmung der Ameisensäure die Reduktion von Quecksilberchlorid zu Kalomel. Es wurden 100 ccm Harn mit 50 ccm

### Versuch II.

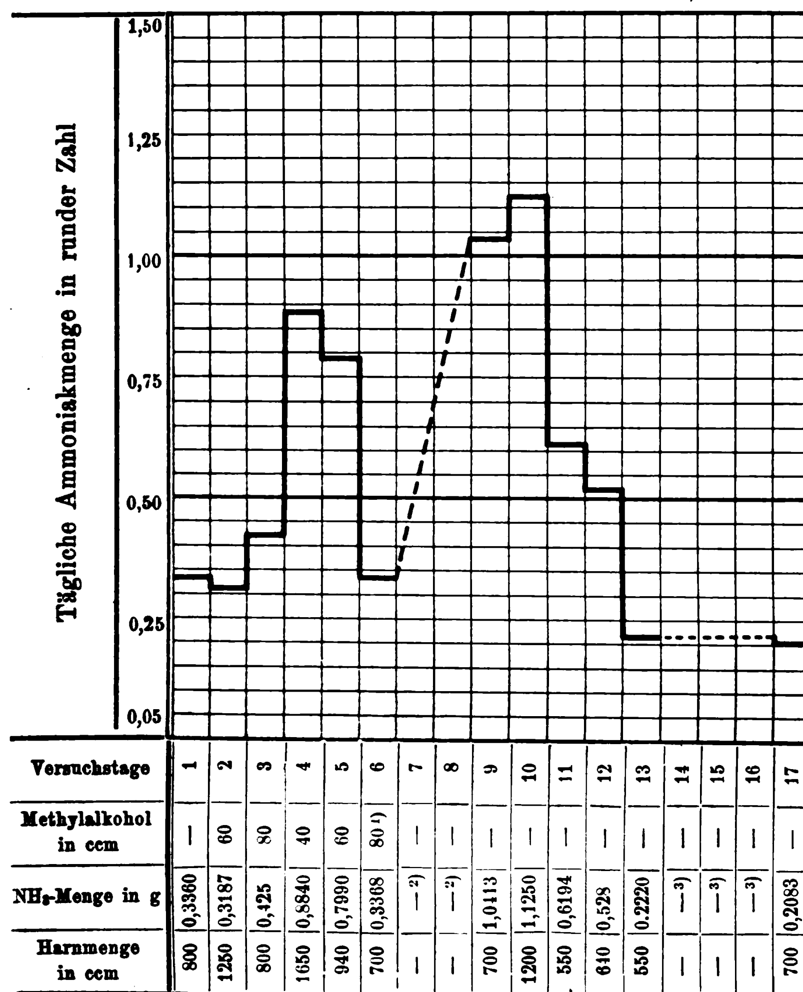
Hund von 16,9 kg Gewicht, erhält insgesamt 320 ccm Methylalkohol.

| Datum | Harnmenge in ccm | Methylalkoholgaben in ccm | Absol. Menge d. gefundenen $NH_3$ in g | Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|
| 12. I. 13 | 800 | — | 0,3360 | — |
| 13. I. 13 | 1250 | {30 um 12 Uhr<br>{30 » 6 » | 0,3187 | Tier wird gegen Abend somnolent; steht beim Anruf auf. |
| 14. I. 13 | 800 | {45 » 12 »<br>{35 » 6 » | 0,4250 | Tier liegt bewegungslos da; frißt nicht; starke Dyspnoe u. verlangsamte Respiration; Durchfall. |
| 15. I. 13 | 1050 | 40 » 12 » | 0,8840 | ebenso; Durchfall etwas blutig. |
| 16 I. 13 | 940 | 60 » 12 » | 0,7990 | ebenso. |
| 17. I. 13 | 700 | 80 » 12 » | 0,3368 | Hund stark narkotisiert, bewegungslos; Respiration sehr stark verlangsamt. Gegen 6 Uhr abends erhält er 2 g Natr. carbonic. in 5%iger Lösung intravenös (Vena cruralis); keine Besserung danach. |
| 18. I. 13 | — | — | — | Tier liegt wie tot da; kein Harn und Kot. |
| 19. I. 13 | — | — | — | ebenso; kein Harn. |
| 20. I. 13 | 700 | — * | 1,0413 | Tier hebt den Kopf ein wenig auf; erhält zweistündlich 10 ccm Wasser; Durchfall. |
| 21. I. 13 | 1200 | — * | 1,1250 | Tier erhält viel Wasser u. etwas Fleisch und Knochen; kommt allmählich zum Bewußtsein. |
| 22. I. 13 | 550 | — * | 0,6194 | Tier beginnt aufzustehen, frißt etwas, trinkt sehr viel. |
| 23. I. 13 | 640 | — | 0,5280 | Tier frißt besser; Durchfall. |
| 24. I. 13 | 550 | — | 0,2220 | Tier erholt sich fast vollständig. |
| 28. I. 13 | 700 | — | 0,2083 | Hund völlig normal; frißt gut. |

* Harn auf Ameisensäure quantitativ untersucht, ergibt:

am 20. I. 13: 0,7639 g Ameisensäure statt 2,89 g
» 21. I. 13: 1,0643 g » » 3,03 g
» 22. I. 13: 0,5830 g » » 1,66 g

Graphische Darstellung der ausgeschiedenen $NH_3$-Menge nach Methylalkoholfütterung im Versuch II.




| Versuchstage | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Methylalkohol in ccm | — | 60 | 80 | 40 | 60 | 80 [1] | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| $NH_3$-Menge in g | 0,3360 | 0,3187 | 0,425 | 0,8840 | 0,7990 | 0,3368 | — [2] | — [2] | 1,0113 | 1,1250 | 0,6194 | 0,528 | 0.2220 | — [3] | — [3] | — [3] | 0,2083 |
| Harnmenge in ccm | 800 | 1250 | 800 | 1650 | 940 | 700 | — | — | 700 | 1200 | 550 | 610 | 550 | — | — | — | 700 |

20%iger Phosphorsäure versetzt der Destillation unterworfen. Letztere wurde bis zum Aufhören der sauren Reaktion des Übergehenden fortgesetzt, wozu etwa 10 Stunden erforderlich waren. Das Destillat wurde dann mit eisenfreier Natriumkarbonatlösung neutralisiert und eingeengt. Darauf wurde die eingeengte Flüssigkeit mit Essigsäure schwach angesäuert und mit dem gleichen Volumen kaltgesättigter Sublimatlösung auf dem Wasserbade bis zum Kochen erhitzt, dann

1) Am Abend erhielt das Tier 2 g kohlensaures Natrium in 5% Lösung in ravenös (Vena cruralis).

2) Am 7., 8. Versuchstage keine Harnabsonderung.

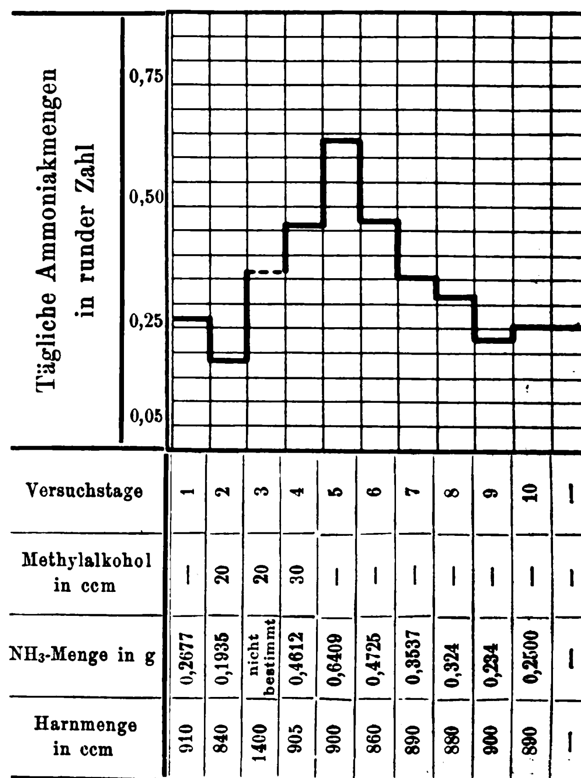
3) Am 14., 15., 16. Versuchstage keine Ammoniakbestimmung ausgeführt.

### Versuch III.

Hund von 14,9 kg Gewicht, erhält insgesamt 70 ccm Methylalkohol.

| Datum | Harnmenge in ccm | Methylalkoholgaben in ccm | Absol. Menge d. gefundenen $NH_3$ in g | Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|
| 24. XI. 12 | 910 | — | 0,26 77 | — |
| 25. XI. 12 | 840 | 10 um 12 Uhr<br>10 » 6 » | 0,19 35 | Keine Veränderung im Befinden des Tieres. |
| 26. XI. 12 | 1400 | 10 » 12 »<br>10 » 6 » | nicht bestimmt | Keine Veränderung im Befinden des Tieres. |
| 27. XI. 12 | 905 | 10 » 9 »<br>10 » 12 »<br>10 » 6 » | 0,46 12 | Geringe Neigung zur Somnolenz; Tier im übrigen normal. |
| 28. XI. 12 | 900 | — | 0,64 09 | Tier somnolent, steht beim Anruf auf; frißt gut; ist sehr ruhig. |
| 29. XI. 12 | 860 | — | 0,47 25 | Tier frißt gut; fast normal. |
| 30. XI. 12 | 890 | — | 0,35 37 | Tier normal. |
| 1. XII. 12 | 880 | — | 0,32 40 | » » |
| 2. XII. 12 | 900 | — | 0,23 40 | » » |
| 3. XII. 12 | 890 | — | 0,25 00 | » » |

Graphische Darstellung der ausgeschiedenen $NH_3$-Menge nach Methylalkoholfütterung im Versuch III.



einige Stunden in der Kälte stehen gelassen und der Kalomelniederschlag auf ein gewogenenes Filter gebracht, chlorfrei ausgewaschen und bei 100° bis zur Gewichtskonstanz getrocknet und später gewogen. Es entspricht 1 g Kalomel 0,09756 Ameisensäure. Es stellte sich nun heraus, das am 9. Methylalkoholtage, d. h. am Tage der fast größten Ammoniakausscheidung die Menge der ausgeschiedenen Ameisensäure 0,7639 g betrug; am 10. Tage, und zwar am 4. nach der letzten Methylalkoholgabe, betrug sie 1,0643 und am 11. Tage = 0,5830.

Die Zusammenstellung der zur Neutralisation der ausgeschiedenen Ammoniakmengen erforderlichen und der gefundenen Ameisensäuremengen ergibt folgende Resultate:

| | | |
|---|---|---|
| 10. Tag: | Ausgeschiedene Ammoniakmenge . . . . | 1,1250 g |
| | Zur Neutralisation erforderliche Ameisensäuremenge . . . . . . . . . . . . . . . | 4,0441 » |
| | Gefundene Ameisensäuremenge . . . . . | 1,0643 » |
| | Weniger gefunden . . . . . . . . . . . . . | 2,9798 = 73,6 % |

Aus der Tabelle folgt, daß die Ausscheidung der Ameisensäure nicht in einem mit der Ammoniakmenge äquimolekularen, sondern proportionalen Verhältnis vonstatten ging. Es wird also nur der kleinere Teil des ausgeschiedenen Ammoniaks durch die Ameisensäure neutralisiert. Welche Säure die Hauptmasse des Ammoniaks neutralisiert hat, habe ich bisher nicht eingehender untersucht. Oxalsäure, an die man denken konnte, fand sich im Harn nicht. Es sei noch hervorgehoben, daß dieser stets sauer reagierte.

Überblickt man die Resultate dieser Versuche, so ergibt sich, daß in Bestätigung früherer Tatsachen selbst Gaben von 45, 55 und 60 g Methylalkohol, die dem Hunde im Versuch I an drei Tagen hintereinander verabreicht wurden, nur eine unvollständige Narkose hervorriefen, von der sich das Tier bald erholte, als es keinen Methylalkohol mehr erhielt.

Kaninchen gingen nach mehrtägigen Gaben von 8—10 g meist nach drei bis vier Tagen zugrunde, nachdem sie vorher noch ziemlich reichlich gefressen und kein Zeichen einer Erkrankung gezeigt hatten. Charakteristisch aber war bei diesen Tieren der Sektionsbefund. Es fand sich in allen drei Fällen eine eigentümliche, dem Bilde der fötiden Bronchitis ähnliche Veränderung der Lungen, bei der große Massen von grünlichgelbem Eiter in den Bronchiolen, Bronchien und im Lungengewebe sich vorfanden. Es mag hervorgehoben

werden, daß kein Methylalkohol bei der Applikation in die Lungen gelangt war. Sonst wurden keine anderen Veränderungen an den Tieren gefunden.

Was die Frage der bei der Methylalkoholvergiftung vorkommenden Sehstörungen[1]) bis zur völligen Erblindung anbelangt, so sind solche bei Tieren nicht beobachtet worden. Harnack[2]) vermutet, daß der Methylalkohol im Organismus mit ausgesprochener Vorliebe von gewissen Teilen des Zentralnervensystems, von den nervösen Elementen der Retina, des Sehnervs und seiner Zentren angezogen wird und hier eine langsame Oxydation zu Ameisensäure erfährt. In meinen Versuchen konnte an den Hunden irgendeine Sehstörung nicht beobachtet werden.

Die Annahme, daß es sich bei der Methylalkoholvergiftung um eine Azidose handelt, kann nach den vorliegenden Versuchen bestätigt werden.

---

1) Julius Hirschberg, Die Methylschnapsvergiftung. Berl. ophthalmolog. Gesellschaft 25. I. 12. — A. Rühle, Tierexperimenteller Befund im Zentralnervensystem nach Methylalkoholvergiftung. Münchn. med. Wochenschr. 1912, Nr. 18.

2) Erich Harnack, Die akute Erblindung durch Methylalkohol und andere Gifte. Münch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 36.

XXI.

Aus der medizinischen Klinik zu Heidelberg.

# Über die Verwertung von Laktose und Galaktose nach partieller Leberausschaltung (Ecksche Fistel).

Von

**Ludwig Draudt.**

---

Seit langer Zeit ist das Glykogenbildungsvermögen der Leberzellen Zielpunkt für funktionelle Prüfungsmethoden gewesen. Da es im Allgemeinen feststeht, daß Dextrose, Lävulose, Laktose und Galaktose als Glykogenbildner anzusehen sind, so lag es nahe, die Leber bei ihren verschiedenen Erkrankungen auf ihre Fähigkeit der Glykogenbildung zu prüfen. Dies ist in umfangreichem Maße geschehen, wie ich später kurz ausführen werde. Die Frage vereinfacht sich aber, wenn man nicht an einer kranken Leber arbeitet, sondern die Leber so weit möglich funktionell ausschaltet. Am besten geschieht dies durch die Ecksche Fistel, d. h. die Ableitung des Portalblutstromes in die Vena cava, worauf man Prüfungsversuche mit Zuckerverwertung macht. Die über das Verhalten verschiedener Zuckerarten bei Hunden mit Eckscher Fistel vorliegenden Untersuchungen haben nach Filippi[1]), Michaud[2]), Fischler[3]) u. a. keine wesentlich erhöhte Ausscheidung für Lävulose und Dextrose ergeben. Solche Tiere verwerten diese Zuckerarten annähernd normal.

Nach Literaturangaben steht zu erwarten, daß die Leber aber eine wesentliche Rolle bei der Verwertung von Laktose und Galaktose spielt. Man kann daher vermuten, daß bei Portalausschaltung diese Zuckerarten in erhöhtem Maße in das Blut übertreten und damit zur Glykosurie führen. Ist dies der Fall, so geht daraus hervor,

1) Zeitschr. f. Biol. Bd. 49, 1907.
2) Verhandl. 28. Kongreß f. inn. Med. 1911, S. 561.
3) Fischler, Verhandl. deutscher Naturforscher und Ärzte, Karlsruhe 1911.

1. daß die Leber für diese Zuckerarten eine Sonderstellung einnimmt,
2. daß damit die Möglichkeit gegeben ist, ein Maß für die Größe der Portalausschaltung zu gewinnen,
3. daß offenbar die Resorption dieser Zuckerarten aus dem Darm in der zugeführten Form stattfindet, und endlich
4. daß andere Gewebe die Möglichkeit der Umprägung in Glykogen nicht in dem Maße besitzen, wie die Leber.

Hierzu ist es nötig, Glykosurie bei Eckscher Fistel zu beweisen, den Blutzuckergehalt zu bestimmen und ferner den Zucker im Urin als Laktose und Galaktose zu identifizieren. Über das Wiederauftreten der Galaktose als solche im Harn liegen in der Literatur schon Berichte vor, so in der unten zitierten Arbeit von Reiß und Jehn[1]).

Nachdem schon von einer Reihe von Autoren zusammenfassende Übersichten über die Verwertung des Zuckers bei Erkrankungen der Leber mitgeteilt sind, fragt es sich, was man von diesen Dingen bereits als sichergestellte wissenschaftliche Tatsache ansehen kann, oder was als zweifelhaft bzw. der Ergänzung durch weitere klinische und experimentelle Prüfungen bedürftig anzusehen ist.

Über die Lävulose, die von Sachs[2]) zuerst in ihrer Toleranz bei Leberkrankheiten sowohl, wie bei Leberexstirpation bei Fröschen herangezogen wurde, und auf dessen Resultaten fußend, Strauß[3]) zu seiner bekannten Lävuloseprobe bei Leberkrankheiten kam, darf heute wohl als sichergestellt angesehen werden, daß die Toleranz für ihre erhöhte Zufuhr bei Menschen bei den allerverschiedensten Erkrankungen dieses Organs herabgesetzt ist. In jüngster Zeit hat sich Hohlweg[4]) in ausführlicherer Weise mit diesem Gegenstand beschäftigt; es findet sich dort eine kritische Verwertung der einschlägigen Literatur, die darin gipfelt, daß bei Lebercirrhose und Choledochusverschluß durch Steine die Toleranz herabgesetzt gefunden wurde, daß dagegen Affektionen, welche das Parenchym der Leber in nur geringer Weise in Mitleidenschaft zogen, nicht zu einer Toleranzverminderung führten. Auch die experimentellen Daten, welche Hohlweg am Kaninchen gewann, bestätigen diese Auffassung. Nur nachweislich starke Läsionen der Leberzellen selbst ließen die Toleranz herabgesetzt erscheinen.

---

1) Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 108, 1912.
2) Zeitschr. f. klin. Med. 38, 87.
3) Deutsch. med. Woch. 1901, 757 und Charité Ann. 1903, 28, 270.
4) Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1909, Bd. 97, S. 443.

In der noch neueren Zusammenfassung von Reiß und Jehn[1]) finden sich dieselben Annahmen.

Hervorgehoben sei auch, daß Frey[2]) bei seinen experimentellen Untersuchungen am Kaninchen zu denselben Schlüssen kam.

Einen anderen Gesichtspunkt in die Auffassung dieser Fragen brachten die Untersuchungen von de Filippi[3]). Er schaltete die Leber durch die Ecksche Fistel aus dem Portalkreislauf aus. Nach den heute noch üblichen Auffassungen von der Notwendigkeit der Leber bei der Glykogenisierung der Kohlehydrate sollte man erwarten, daß nach einer solchen Operation eine Glykosurie regelmäßig auftrete. De Filippi konnte jedoch davon nichts konstatieren, womit erstmals die unbedingte Notwendigkeit der Leberzwischenschaltung bei Verwertung des vom Darme aufgenommenen Zuckers und seinem Übergang in den allgemeinen Säftestrom unter ihrer Mitwirkung in Frage gestellt wurde. Für Stärke konnte de Filippi eine absolut normale Ausnützung feststellen. Die Tiere wurden bei exzessiv reiner Stärkeernährung niemals glykosurisch. Die Lävulose verhielt sich in ihrer Verwertung nach der Operation nicht mehr vollkommen normal, sondern wurde schlechter ausgenützt. Für Dextrose haben Fischler[4]) und Michaud[5]) und für Lävulose Fischler[4]) eine annähernd quantitative Verwertung durch den Hund mit Eckscher Fistel festgestellt. De Filippi konstatierte eine Veränderung der Zuckerverwertung nach der Operation in erheblicherem Grade für Laktose. Sie ist ungefähr nur ein halbmal so groß wie bei normalen Hunden. Voraussetzung dafür war, daß diese Zuckerarten in wäßrigen Lösungen gegeben wurden. In Milch verwertete auch der Ecksche Hund erhebliche Mengen von Laktose. So konnte ein Hund nüchtern 500 ccm Milch, die ungefähr 22 g Laktose enthält, ohne Spuren von Glykosurie aufnehmen, während 10 g reiner Laktose genügen, um das Auftreten von Zucker im Urin hervorzurufen. In einer Richtung sind seine Versuche noch besonders von Interesse, da er feststellen konnte, daß die operierten Hunde um so größere Mengen von Zucker zurückhalten, je höher die eingeführten Dosen sind. Auch ein Einfluß der Nahrung macht sich bemerkbar, da die Verabreichung der mit Speisen vermischten Zuckerarten bei den operierten Hunden genau wie bei den normalen eine Steigerung der Toleranz bedingen. Man wird nicht

1) Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 108, 1912.
2) Zeitschr. f. klin. Med. 1911, Bd. 72.
3) Zeitschr. f. Biol. 1907, Bd. 49, S. 511.
4) a. a. O.
5) a. a. O.

fehl gehen, diese Dinge, zum größten Teil wenigstens, durch die verlangsamte Absorption bei dieser Art der Darreichung zu erklären. Es ist fraglich, ob man, wie Filippi das anzunehmen geneigt ist, eine Verminderung der Toleranz bei Gaben in reiner wäßriger Zuckerlösung nur auf den Modus der veränderten, d. h. rascheren Absorption zurückführen darf, oder ob noch andere Gesichtspunkte dafür in Frage kommen. Darauf weisen die Mitteilungen von Franke und Raabe[1]), welche fanden, daß der Ecksche Hund regelmäßig links drehenden Zucker ausscheidet, wenn er mit gewöhnlichem Rohrzucker gefüttert wird. Das läßt sich nur verstehen unter der Annahme, daß nur die rechts drehende Komponente dieses Zuckers verwertet werden kann. Leider fehlen der Publikation Franke und Raabes genauere quantitative Angaben.

Schon diese kurze Übersicht zeigt, daß die ganze Frage der Zuckerverwertung durch die Leber offenbar eine recht komplizierte ist, und daß nicht für alle Zuckerarten ein gleicher Modus der Verwertung zu bestehen scheint. Darauf weisen vor allen Dingen die Untersuchungen über die Galaktose. Ich muß auf diese Dinge etwas genauer eingehen, da sie für meine ganze Fragestellung von Wichtigkeit sind. Zunächst sei festgestellt, daß trotz der Bedenken, die Pflüger gegen die Fähigkeit der Galaktose, Glykogenbildner zu sein, erhoben hat, diese Eigenschaft nach den übereinstimmenden Versuchen von Voit[2]), Weinland[3]), Cremer[4]), Kausch und Socin[5]), Grube[6]) wohl als sicher gestellt angesehen werden darf.

Darauf weisen vor allen Dingen auch eine Reihe von klinischen Untersuchungen hin, welche zeigen, daß Menschen mit nicht vollkommen normaler Leber die Galaktose weniger gut verwerten können. Hier sind zu nennen die Versuche Bauers[7]), der bei Icterus catarrhalis von 40 g nüchtern verabfolgter Galaktose bis 10,4 g, bei Lebercirrhose bis 6 g im Urin wieder fand. Einen besonders schlagenden Beweis der Abhängigkeit der Galaktosurie von der Erkrankung der Leber muß man darin erblicken, daß nach Abklingen des Ikterus auch die Galaktosurie, wenn auch erst allmählich, verschwand. In

---

1) Sitzungsberichte u. Abhandl. der naturforsch. Gesellschaft zu Rostock Bd. 4, 1912.

2) Zeitschr. f. Biol. 25 und 28.

3) Zeitschr. f. Biol. 40 und 38.

4) Zeitschr. f. Biol. 42 und Ergebnisse der Physiologie 1.

5) Arch. f. exper. Path. 31.

6) Pflügers Arch. Bd. 107, 1905.

7) Deutsch. med. Wochenschr. 1908, Nr. 35, S. 1505—1507.

ähnlicher Weise äußern sich Bondi und König[1]. Hirose[2] bestätigte weiterhin die Häufigkeit der Glykosurie nach Galaktosedarreichung dann, wenn anzunehmen war, daß erhebliche Teile der Leber krankhaft verändert waren.

Pari und Zanovello[3] scheinen in ähnlicher Weise bei Lebercirrhose Verminderung der Galaktosetoleranz gefunden zu haben.

Die Mitteilung Politzers[4] zeigt, daß auch unter nervösen Einflüssen alimentäre Galaktosurie vorkommen kann. Es sei erwähnt, daß Frey[5] bei seinen Versuchen mit Galaktosedarreichung keine Glykosurie auftreten sah, doch war seine angewandte Dosis von 20 g vielleicht zu gering.

Am wichtigsten erschien mir die Arbeit von Reiß und Jehn[6], die in übersichtlicher Weise die Galaktoseprobe bei Lebergesunden und Leberkranken angewandt und außerdem Tierexperimente über die Bedeutung der Leber für die Galaktoseverwertung angestellt haben. Kurz zusammengefaßt ergibt sich bei ihnen die stärkste Herabsetzung der Toleranz bei Icterus catarrhalis. Lebercirrhose erbrachte nicht immer eine Verminderung der Galaktosetoleranz.

Die Untersuchungen am Hunde zeigten, daß eine einfache Unterbindung und Durchschneidung des Ductus choledochus die Toleranz gegen Galaktose nicht veränderte. Dagegen zeigte sich bei den Tieren, bei denen durch die Operation Läsionen des Pankreas vorgekommen waren, eine deutliche Herabsetzung der Toleranz. Kurz zusammengefaßt glauben Reiß und Jehn, die Herabsetzung der Toleranz gegen Galaktose dann auftreten zu sehen, wenn das Leberparenchym in erheblicherer Weise geschädigt war. In diesem Sinne hat Roubitschek[7] ihre Vorstellungen einer Nachprüfung unterzogen, indem er durch Phosphorvergiftung Parenchymschädigungen der Leber auslöste. Im Anfang der Vergiftung wurde zweifellos eine Verminderung der Toleranz festgestellt. Vor der Phosphordarreichung nutzten die Kaninchen 1,6 bis 19,8 % der zugeführten Galaktose nicht aus, nach der Phosphordarreichung aber betrug die höchste Ausscheidung 28 % des zugeführten Zuckers.

Roubitschek konnte bei seinen Versuchen feststellen, daß die

---

1) Wiener med. Wochenschr. 1910, Nr. 44, 45.
2) Deutsch. med. Wochenschr. 1912, 38, S. 1414—1416.
3) Zit. nach Zentralbl. f. ges. inn. Med. u. Grenzgeb. II, 1912, S. 361.
4) Wiener klin. Wochenschr. XXIV, S. 1393.
5) a. a. O.
6) a. a. O.
7) Deutsch. Arch. f. klin. Med. 108, S. 225 ff., 1912.

Galaktoseausscheidung mit der weiteren Darreichung des Phosphors nicht etwa weiter ansteigt, sondern bereits in einem relativ frühen Stadium der Phosphorvergiftung ihren Höchstwert erreicht. Gibt man den Phosphor dann weiter, so bleibt das Maximum eine Zeitlang bestehen, dann aber sinkt die Galaktoseausscheidung allmählich wieder und kann — wie bei einem Versuch — auf den normalen Wert zurückgehen. Mikroskopisch zeigte sich, daß schon bei einer relativ geringen Verfettung der Leberparenchymzellen die Galaktoseausscheidung einen annähernd ebenso hohen Wert erreicht, wie bei hochgradiger Verfettung. Die Galaktoseausscheidung ist also schon bei mäßigen Degenerationserscheinungen des Leberparenchyms eine vermehrte und geht offenbar mit dem Auftreten von Regenerationen wieder zurück. Roubitschek deutet seine Versuche so, »daß eine akute toxische Schädigung des gesamten Leberparenchyms die Verwertung der Galaktose herabsetzt, während bei partieller oder bei chronischer Leberschädigung durch das restierende bzw. neugebildete Parenchym der entstandene Funktionsausfall gedeckt wird.«

Nach Fertigstellung meiner Arbeit erscheint die Mitteilung von Wörner[1]). Er stellte Versuche an über die Toleranz gegen Galaktose bei direkter Einführung in den Pfortaderkreislauf vor und nach Phosphorvergiftung. Je 2 g Galaktose wurden in eine Mesenterialvene von Kaninchen eingeführt, da vielleicht der Einwand zu machen wäre, daß für die veränderte Galaktoseausscheidung nicht die Leber allein verantwortlich zu machen sei, sondern andere Verhältnisse, wie eine veränderte Darmsorption oder ähnliches.

War der Urin am zweiten Tag nach der Operation zuckerfrei, so wurde mit der Phosphorvergiftung begonnen. Konnte man annehmen, daß die Phosphorvergiftung ihren Höhepunkt erreicht hat, wurde das Tier zum zweitenmal operiert, d. h. es wurden zum zweiten Male 2 g Galaktose in die Vene eingeführt. Es zeigte sich nun, daß durch die Phosphorvergiftung eine wesentliche Erhöhung der Galaktoseausscheidung durch den Urin erzielt wurde, während vorher im Urin eine nur sehr geringe Prozentzahl nachzuweisen war.

Aus allen diesen Untersuchungen über die Galaktosurie geht offenbar das Eine schon mit einiger Sicherheit hervor, daß eine partielle Ausschaltung bzw. Verminderung der Parenchymfunktion der Leber einen unmittelbaren Einfluß auf die geringere Verwertung der Galaktose hat. Wenn dies der Fall ist, so muß bei der Versuchsanord-

---

1) Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1913, Bd. 110.

nung der Portalableitung des Blutes diese besondere Fähigkeit des Leberparenchyms sich unmittelbar kenntlich machen.

Im Jahre 1878 hat v. Eck eine funktionelle Ausschaltung durch die Anlegung einer Anastomose zwischen Vena porta und Vena cava, der sogenannten Eckschen Fistel, zuerst bewewerkstelligt. Seine Operationsmethode erfuhr mancherlei Veränderungen, so von Fischler[1]), nach dem in Morphium-Äthernarkose die beiden Venen auf eine Länge von mindestens 2,5 cm dicht vereinigt werden, zuerst auf diese Art eine hintere Wand gebildet wird, sodann der Schneidefaden, der wie eine Giglische Drahtsäge wirkt, an korrespondierenden Stellen innerhalb beider Gefäße eingeführt wird, um später beim Durchsägen der Wände die Anastomosenöffnung zu bewirken. Es erübrigt noch, die vordere Wand analog der hinteren zu bilden, um dann vermittels Durchsägung der beiden Venenwände und durch Abbinden der Vena porta den Blutstrom der Leber in die Vena cava ableiten zu können.

Um Glykosurie zu erzeugen, habe ich den Tieren Laktose und Galaktose eingegeben.

Die Laktose-Milchzucker ist ein Disaccharid von der Formel $C_{12}H_{22}O_{11}$, eine Verbindung von 2 Molekülen Monosaccharid unter Austritt von Wasser. Sie dreht rechts, ihre spezifische Drehung ist 52,5°.

Die Galaktose ist der Aldehyd des sechswertigen Alkohols Dulcit. Sie dreht die Ebene des polarisierten Lichts nach rechts. Ihr Phenylglykosazon schmilzt bei 193°, ihr Schmelzpunkt liegt bei 163°.

Die spezifische Drehung der Galaktose ist nach Lippmann + 80,6, die spezifische Drehung der Glykose ist 52,8. Darnach dreht die Galaktose etwa 1,4 mal so stark wie die Glykose. Es ist also nötig, bei Polarisationsapparaten, die Traubenzuckerprozente anzugeben, den erhaltenen Wert: 1,4 zu dividieren, um Galaktoseprozente zu bekommen. Die Werte der ausgeschiedenen Galaktosemenge wurde auf diese Weise berechnet.

Bei meinen Versuchen gab ich den Hunden je 20 g Galaktose und je 30 bis je 50 g Laktose, probierte es sogar manchmal mit 75 g, kam aber bald davon ab, da die Tiere meist mit Durchfall und Erbrechen reagierten. Den Durchfall suchte ich durch je 20 Tropfen Opium bei jeder Zufuhr von Laktose und Galaktose zu verhindern, was auch meist gelang. Trat trotzdem Durchfall und Erbrechen ein, so mußten die Versuche ein paar Tage unterbleiben. Ich fand, daß Galaktose weniger Durchfall bewirkte als Laktose. Die Laktose (also meist je 30 g) und die Galaktose (meist je 20 g, einmal im Anfang 30 g pro die), wurden morgens nüchtern, in etwas warmem Wasser gelöst, mittels der Schlundsonde den Tieren verabreicht. Gefüttert wurden die Hunde während der ganzen

1) Die Anlegung der Eckschen Fistel beim Hund (Abderhalden, Handb. d. Biochemischen Arbeitsmethoden) Bd. 6, 1912.

2) Arch. f. exper. Path. u. Ther. Bd. 61, S. 428.

Dauer der Versuche mit Hundekuchen; je nach ihrer Größe erhielten sie regelmäßig 200—300 g pro die. Selbstverständlich wurde mit dieser Standardkost direkt nach der Operation ausgesetzt; sie wurden dann mit Milch und Reis gefüttert. Mit dem Hundekuchen wurde erst 8—14 Tage später wieder angefangen, jedesmal ein Tag vor dem Wiederbeginn der Versuche. Wasser bekamen sie ad libitum.

Die Gewichtsverhältnisse wurden öfters kontrolliert, so jedesmal beim Anfang des Experiments und vor der Operation. Meist nahmen sie etwas ab; der Hundekuchen wurde nicht gern gefressen, er war aber nötig in Anbetracht einer exakten Durchführung der Untersuchung.

Die Hunde wurden in einem Stoffwechselkäfig untergebracht. Der Urin wurde in 24stündigen Mengen unter Toluolzusatz gesammelt, das Quantum gemessen, qualitativ nach Fehling, und quantitativ polarimetrisch bestimmt. Nur einmal war im Urin des zweiten Tages nach der Zuführung von Galaktose noch Zucker enthalten. Selbstverständlich wurde auch diese Menge zu der vorhergehenden addiert. In den andern Fällen war die Probe am zweiten Tage nach Darreichung des Zuckers jedesmal negativ.

In einem Teil der Fälle wurde durch Darstellung des Osazons der ausgeschiedene Zucker als Laktose und Galaktose identifiziert.

Folgende Tabellen mögen die einzelnen Versuche erläutern.

### Hund 138.

Männlicher Spitz. Gewicht am Anfang 13,5 kg. Urin frei von Zucker, Eiweiß und Gallenfarbstoff. Beginn des Versuchs am 14. XI. 12, Ende am 30. XII. 12. Operation am 5. XII. 12.

| Datum | Gewicht kg | Nahrung g | Versuchsnahrung | Urinmenge | Urinreaktion | Pol | g | % |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 14.XI. 12 | 13,5 | 200 | | | | | | |
| 20.XI. 12 | 13,25 | Hunde- | | | | | | |
| 2./3.XII.12 | | kuchen | 50 g L. | 250 | + | 0,07 | | 0,35 |
| 5.XII.12 | 14,00 | pro die | Operation | | | | | |
| 14./15.XII.12 | | | 50 g L. | 1000 | + | 0,408 | | 8,16 |
| 15./16.XII.12 | | | 50 g L. | 400 | + | 0,492 | | 3,97 |
| 16./17.XII.12 | | | 50 g L. | 1000 | + | 0,408 | | 8,16 |
| 18./19.XII.12 | | | 60 { 30 g G. | | | | | |
| 19./20.XII.12 | | | 30 g G. | 250 | + | 15,36 | 26,7 | 44,6 |
| 21.XII.12 | | | | 250 | + | 0,456 | | 1,24 |
| 22.XII.12 | | | | 100 | neg. | | | |
| 22./23.XII.12 | | | 20 g G. | 650 | + | 0,48 | 3,35 | 16,7 |
| 24.XII.12 | | | | 300 | neg. | | | |
| 25./26.XII.12 | | | 20 g G. | 300 | + | 5,24 | 11,2 | 56,0 |
| 27.XII.12 | | | | 1300 | neg. | | | |
| 27./28.XII.12 | | | 20 g G. | 300 | + | 5,112 | 10,9 | 54,5 |
| 29./30.XII.12 | | | 20 g G. | 250 | + | 5,088 | 9,8 | 48,9 |

Laut Tabelle fing ich mit den Versuchen schon am 14. XI. 12 an, verzeichnete aber erst vom 2. XII. ab Resultate. Dies rührt daher, daß ich erst die Zuckermenge, die das Tier vertrug, ausprobieren mußte.

Die Tabelle ergibt eine ziemlich vollständige Verwertung der Laktose vor der Operation. Leider habe ich bei diesem Tier nur einen Versuch vor der Operation verwerten können, da anfangs die Urinmengen nicht gemessen wurden.

Nach der Operation sehen wir, daß die Laktose und Galaktose in weit geringerem Maße verwertet werden; es ergibt sich dies aus einem hohen Prozentgehalt von Laktose und einem noch höheren von Galaktose im Urin.

Selbst am nächsten Tag wurden einmal 1,24 % ausgeschieden. Es beweist dies, daß der Zucker im Körper kreist und langsam und schlecht verwertet wird.

Auch die folgenden Tabellen werden zeigen, daß Galaktose bei Eck-Hunden noch weniger verwertet wird, als der Milchzucker.

Hund 144.

Männlicher Schnauzer. Gewicht am Anfang 9 kg. Urin frei von Zucker, Eiweiß und Gallenfarbstoff. Beginn des Versuchs am 10. XII. 12, Ende am 23. I. 13. Operation am 30. XII. 12.

| Datum | Gewicht kg | Nahrung g | Versuchsnahrung | Urinmenge | Urinreaktion | Pol | g | % |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 10.XII.12 | 9,00 | 200 | | | | | | |
| 12./13.XII.12 | | Hunde- | 50g L. | Durchfall | | | | |
| 13./14.XII.12 | | kuchen | 30 g L. | 550 | neg. | | | |
| 14./15.XII.12 | | pro die | 30 g L. | 1600 | neg. | | | |
| 15./16.XII.12 | | | 100 {50 g L. | Kein Urin | | | | |
| 16./17.XII.12 | | | {50 g L. | 250 | + | 0,072 | | 0,576 |
| 19./20.XII.12 | | | 75 g L. | 100 | neg. | | | |
| 23./24.XII.12 | | | 20 g G. | 300 | + | 0,108 | 0,285 | 0,095 |
| 24./25.XII.12 | | | | 1300 | neg. | | | |
| 26./27.XII.12 | | | 20 g G. | 300 | + | 0,21 | 0,45 | 0,45 |
| 27./28.XII.12 | | | 20 g G. | 450 | + | 0,48 | 1,64 | 0,8 |
| 29.XII.12 | | | | 300 | neg. | | | |
| 30.XII.12 | 8,3 | | Operation | | | | | |
| 6./ 7.I.13 | | | 30 g L. | 250 | + | 0,288 | | 4,3 |
| 7./ 8.I.13 | | | 30 g L. | 150 | + | 0,264 | | 1,3 |
| 8./ 9.I.13 | | | 30 g L. | 180 | + | 0,264 | | 1,58 |
| 10./11.I.13 | | | 20 g G. | 230 | + | 2,64 | 4,17 | 20,8 |
| 11./12.I.13 | | | 20 g G. | 200 | + | 7,51 | 10,85 | 54,5 |
| 12./13.I.13 | | | 20 g G. | 350 | + | 2,56 | 6,33 | 31,6 |
| 22./23.I.13 | | | 20 g G. | 450 | + | 2,54 | 8,17 | 40,8 |

Hund 144 zeigt vor der Operation die vollständige Verwertung der Laktose bei hoher Dosierung (bis zu 75 g) in drei Fällen (Urinprobe negativ) und eine fast vollständige bei 100 g Laktose in einem Fall, wobei nur 0,576 % im Harn nachzuweisen waren. Bei der Galaktose war auch nur ein höchst geringer Prozentsatz nicht verwertet worden.

Post operationem ist eine schlechte Verwertung durch den hohen Prozentgehalt im Urin deutlich.

## Hund 153.

Gewicht am Anfang 11,6 kg. Urin frei von Zucker, Eiweiß und Gallenfarbstoff. Beginn des Versuchs am 14. I. 13, Ende am 8. II. 13. Operation am 23. I. 13.

| Datum | Gewicht kg | Nahrung g | Versuchsnahrung | Urinmenge | Urinreaktion | Pol | g | % |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 14./15. I. 13 | 11,6 | 300 | 30 g L. | 500 | neg. | | | |
| 15./16. I. 13 | | Hunde- | 50 g L. | 300 | + | 0,072 | | 0,043 |
| 16./17. I. 13 | | kuchen | 50 g L. | 130 | neg. | | | |
| 18. I. 13 | | pro die | | 400 | neg. | | | |
| 18./19. I. 13 | | | 20 g G. | 1000 | + | 0,192 | 1,358 | 0,535 |
| 20. I. 13 | | | | 100 | neg. | | | |
| 20./21. I. 13 | | | 20 g G. | 400 | + | 0,142 | 0,297 | 0,67 |
| 21./22. I. 13 | | | 20 g G. | 100 | + | 2,76 | 1,97 | 10,1 |
| 23. I. 13 | | | | Operation | | | | |
| 1./2. II. 13 | | | 30 g L. | 450 | + | 2,81 | | 42,0 |
| 3. II. 13 | | | | 400 | neg. | | | |
| 3./4. II. 13 | | | 30 g L. | 330 | + | 2,76 | | 29,2 |
| 5. II. 13 | | | | 190 | neg. | | | |
| 5./6. II. 13 | | | 30 g L. | 400 | + | 2,81 | | 37,5 |
| 7./8. II. 13 | | | 20 g G. | 170 | + | 7,584 | 9,22 | 46,6 |
| 8. II. 13 | | | Exitus | | | | | |

## Hund 165.

Schottische Schäferhündin. Gewicht am Anfang 14,2 kg. Urin frei von Zucker, Eiweiß und Gallenfarbstoff. Beginn des Versuchs am 6. III. 13, Ende am 2. IV. 13. Operation am 17. III. 13.

| Datum | Gewicht kg | Nahrung g | Versuchsnahrung | Urinmenge | Urinreaktion | Pol | g | % |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 6. III. 13 | 14,2 | 300 | | | | | | |
| 7./8. III. 13 | | Hundekuchen | 30 g L. | 110 | + | 0,504 | | 1,82 |
| 8./9. III. 13 | | pro die | 30 g L. | 900 | + | 0,48 | | 14,25 |
| 9./10. III. 13 | | | 30 g L. | 870 | neg. | | | |
| 12./13. III. 13 | | | 20 g G. | 560 | + | 0,11 | 0,616 | 3,08 |
| 13./14. III. 13 | | | 20 g G. | 650 | + | 0,03 | 0,195 | 0,975 |
| 14./15. III. 13 | | | 20 g G. | 580 | + | 0,3 | 1,74 | 8,7 |
| 17. III 13 | 13,2 | | Operation | | | | | |
| 25./26. III. 13 | | | 20 g G. | 870 | + | 1,815 | 15,8 | 79,0 |
| 26./27. III. 13 | | | 20 g G. | 570 | + | 2,007 | 14,0 | 70,0 |
| 27./28. III. 13 | | | 20 g G. | 660 | + | 1,81 | 11,9 | 59,8 |
| 29./30. III. 13 | 13,2 | | 30 g L. | 840 | + | 1,03 | 8,65 | 28,54 |
| 3./1. IV. 13 | | | 30 g L. | 700 | + | 0,624 | 4,36 | 14,41 |
| 2./3. IV. 13 | | | 30 g L. | 860 | + | 0,48 | 4,13 | 13,63 |

Ähnlich wie die Hunde 138 und 144 verhalten sich die Hunde 153 und 165. Hervorgehoben sei bei Tier 165 die enorme Prozentzahl 79,0 und 70,0 bei Galaktosedarreichung nach der Operation.

## Hund 125.

Männlicher Fox. Gewicht 10,15 kg. Eck-Hund. Urin frei von Zucker, Eiweiß und Gallenfarbstoff. Beginn des Versuchs am 22. XI. 12, Ende am 13. XII. 12.

| Datum | Gewicht kg | Nahrung g | Versuchsnahrung | Urinmenge | Urinreaktion | Pol | g | % |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 22. XI. 12 | 10,15 | 200 | | | | | | |
| 5./6. XII. 12 | | Hundekuchen | 30 g L. | 750 | + | 0,288 | | 7,0 |
| 7. XII. 12 | | pro die | | 650 | neg. | | | |
| 8. XII. 12 | | | | 700 | neg. | | | |
| 9./10. XII. 12 | | | 30 g L. | 300 | + | 0,432 | | 4,3 |
| 10./11. XII. 12 | | | 30 g L. | 600 | + | 0,504 | | 9,5 |
| 11./12. XII. 12 | | | 30 g L. | 800 | + | 0,264 | | 8,0 |
| 12./13. XII. 12 | | | 30 g L. | 800 | + | 0,432 | | 8,7 |

Bei Hund 125 habe ich keine Versuche vor der Operation; immerhin aber beweisen die verhältnismäßig hohen Ausscheidungen die geringe Verwertung des Zuckers.

### Hund 156.

Weiblicher Mischhund. Gewicht am Anfang 9,0 kg. Urin frei von Zucker, Eiweiß und Gallenfarbstoff. Beginn des Versuchs am 17. I. 13, Ende am 29. I. 13. Exitus am 30. I. 13 infolge eines Fehlers bei der Operation.

| Datum | Gewicht kg | Nahrung g | Versuchsnahrung | Urinmenge | Urinreaktion | Pol | g | % |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 17. I. 13 | 9,0 | 300 | | 270 | neg. | | | |
| 20./21. I. 13 | | Hundekuchen | 60 {30 g L. | Kein | Urin | | | |
| 21./22. I. 13 | | kuchen | {30 g L. | 300 | + | 2,47 | | 12,0 |
| 22./23. I. 13 | | pro die | 30 g L. | 190 | + | 0,144 | | 0,9 |
| 23./24. I. 13 | | | 30 g L. | 200 | + | 0,144 | | 0,96 |
| 25./26. I. 13 | | | 20 g G. | 450 | + | 0,216 | 0,694 | 3,46 |
| 27./28. I. 13 | | | 20 g G. | 500 | + | 0,312 | 1,07 | 5,7 |
| 28./29. I. 13 | | | 20 g G. | 450 | + | 2,47 | 7,7 | 38,4 |
| 30. I. 13 | | Exitus | | | | | | |

Bei Hund 156 stellte ich nur Versuche vor der Operation an, die die fast vollständige Verwertung zeigen, mit Ausnahme des letzten Versuchs.

Die Obduktion sämtlicher Tiere hat mit einer Ausnahme überall gute Fisteln ergeben.

Das einzige Tier, welches sich anders verhielt, ist Hund 159, der vor wie nach der Operation ziemlich die gleichen Werte aufwies. Es ist also anzunehmen, daß dieser Hund die Laktose und Galaktose gut verwerten konnte. Bemerken möchte ich, daß es bei ihm auch nicht gelang, eine Fleischintoxikation, die die andern Eck-Tiere alle nach Fleischnahrung bekommen, zu erzeugen. Ich schicke voraus, daß jedoch eine Hyperglykämie eingetreten ist.

Die Obduktion ergab, daß in diesem Falle nur eine sehr kleine Anastomose zwischen V. porta und V. cava vorhanden war, die durch narbige Schrumpfung entstand; die Fistel war anfangs sicher groß genug angelegt, wie der anatomische Befund ergab, der eine ziemlich lange Narbe in beiden Gefäßen, aber oben nur eine kleine Anastomosenöffnung zeigte.

Hund 159.

Männlicher Schnauzer. Gewicht anfangs 17,0 kg. Urin frei von Zucker, Eiweiß und Gallenfarbstoff. Beginn der Versuche am 30. I. 13, Ende am 10. III. 13. Operation am 10. II. 13.

| Datum | Gewicht kg | Nahrung g | Versuchs-nahrung | Urin-menge | Urin-reak-tion | Pol. | g | % |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 30. I. 13 | 17,0 | 300 | | | | | | |
| 31.I./1.II.13 | | Hunde- | 30 g L. | 200 | neg. | | | |
| 1./2. II. 13 | | kuchen | 30 g L. | 600 | + | 0,33 | | 0,63 |
| 2./3. II. 13 | | | | 400 | neg. | | | |
| 3./4. II. 13 | | pro | 30 g L. | 450 | + | 0,264 | | 0,39 |
| 5./6. II. 13 | | die | 20 g G. | 600 | + | 0,48 | 2,78 | 7,2 |
| 6./7. II. 13 | | | 40 { 20 g G. | Kein Urin | | | | |
| 7./8. II. 13 | | | 20 g G. | 750 | + | 0,504 | 2,69 | 6,7 |
| 8./9. II. 13 | | | 20 g G. | 350 | + | 0,504 | 1,26 | 6,4 |
| 10. II. 13 | 14,0 | Operation | | | | | | |
| 4./5. III. 13 | | | 30 g L. | 60 | + | 0,456 | | 9,1 |
| 5./6. III. 13 | | | 30 g L. | 370 | + | 0,288 | | 3,3 |
| 6./7. III. 13 | | | 30 g L. | 270 | + | 0,504 | | 4,48 |
| 7./8. III. 13 | | | 30 g L. | 200 | + | 0,456 | | 3,0 |
| 10./11. III. 13 | | | 20 g G. | 200 | + | 1,71 | 3,42 | 17,2 |
| 11./12. III. 13 | | | 20 g G. | 360 | + | 0,785 | 2,83 | 14,5 |
| 12./13. III. 13 | | | 20 g G. | 110 | + | 0,77 | 0,847 | 4,3 |
| 13./14. III. 13 | | | 20 g G. | 110 | + | 0,85 | 0,773 | 3,86 |
| 14./15. III. 13 | | | 20 g G. | 140 | + | 0,11 | 0,154 | 0,77 |

Als eine Kontrolle der Verhältnisse, die sich im Urin manifestieren, ist eine Bestimmung des Blutzuckers zur Konstatierung des Blutzuckerspiegels nach den heutigen Vorstellungen unerläßlich.

Die neuere Methodik des Blutzuckernachweises von Frank[1]) und Moeckel gestattet mit aller Sicherheit aus einer relativ geringen Menge von Blutserum den Zuckergehalt festzustellen. Ich habe daher bei der Mehrzahl meiner Tiere den Blutzuckergehalt festgestellt, der nun auch die entsprechend erwartete Erhöhung nach Anlegung der Portalableitung gab.

Die von Frank und Moeckel modifizierte Bertrandsche Blutzuckerbestimmung wird folgendermaßen ausgeführt:

1) Frank und Moeckel, Ein einfaches Verfahren zur Blutzuckerbestimmung. Hoppe-Seyler, Bd. 65, S. 325.

Man nimmt 10 ccm Blut, schüttelt es mit etwas Fluornatrium und schleudert es 15 Minuten lang aus. 5 ccm Serum werden mit der Pipette abgenommen, mit 50 ccm Wasser verdünnt, darauf 15 ccm Liq. ferri oxyd. dialysati, 2 Tropfen Eisessig und etwas Seignettesalz hinzugefügt, mit Wasser auf 100 ccm aufgefüllt und geschüttelt, darauf abfiltriert. Hiervon nimmt man 50 ccm, mischt es mit je 10 ccm Bertrand-Lösung I und II, und erhält es 3 Minuten lang im Sieden, kühlt es dann unter Wasser ab. Hierauf filtriert man es durch einen Asbestfilter, wäscht den Behälter mit Aqua destillata aus und gießt das Filtrat weg. Man füllt nun 20 ccm Eisensulfat in das Kölbchen, welches zum Sieden gebraucht wurde, saugt es durch Asbest durch und spült es mit Aqua destillata nach. Hierauf titriert man mit Kaliumpermanganat und rechnet den Prozentgehalt nach einer Tabelle aus.

Das Ergebnis meiner Blutzuckerbestimmungen war, daß ich nach Zufuhr von Laktose und Galaktose beim Eck-Hunde eine beträchtliche Hyperglykämie fand, daß aber ohne Zufuhr dieser Zuckerarten der Eck-Hund eher eine Verminderung seines Blutzuckers aufwies. Ich entnahm das Blut immer 2—3 Stunden später, nachdem ich in dem einen Teil der Fälle morgens nüchtern die Galaktose oder Laktose gegeben habe, aus der Vena femoralis des Vorder- oder Hinterbeins; dies war technisch leicht durchführbar. Die Blutzuckerbestimmungen fanden bei Eck-Tieren statt, mit Ausnahme von Hund 144, der noch nicht operiert war.

Beifolgende Tabelle möge den Befund erläutern:

| Hund Nr. | Datum | Zeit der Blutentnahme | Zuckerart | % |
|---|---|---|---|---|
| 138 | 27. XII. | Ohne Zucker | | 0,09 |
| 144[1] | 13. XII. | Spätnachmittags | 30 g L. | 0,0812 |
| 125 | 22. XI. | Ohne Zucker | | 0,06 |
| 159 | 28. II. | Ohne Zucker | | 0,074 |
| 159 | 6. III. | 10½ Uhr morgens | 30 g L. | 0,13 |
| 159 | 11. III. | 10½ Uhr morgens | 20 g G. | 0,14 |
| 159 | 14. III. | 10½ Uhr morgens | 20 g G. | 0,22 |
| 165 | 27. III. | 10½ Uhr morgens | 20 g G. | 0,148 |
| 165 | 29. III. | 10½ Uhr morgens | 30 g L. | 0,186 |
| 165 | 31. III. | 10½ Uhr morgens | 30 g L. | 0,14 |

Aus den Protokolldaten ergibt sich wohl unmittelbar die Tatsache, daß die Leber eine Sonderstellung verschiedenen Zuckerarten gegenüber einnimmt. Nach Ableitung des Portalkreislaufs ist nach den übereinstimmenden Literaturberichten eine Verschiedenheit der

1) Normaltier.

Verwertung für Dextrose und Lävulose in einem erheblichen Maße jedenfalls nicht zu konstatieren. Ganz anders scheint das für Laktose und vor allen Dingen für Galaktose zu sein. Wenn die Ausnützung dieser beiden Zuckerarten auch schon im normalen Organismus nicht eine so vollständige ist, wie z. B. für Dextrose, so tritt doch bei Ableitung des Portalkreislaufs eine — ich möchte sagen — exzessive Störung mindestens für Galaktose zutage, die nicht anders gedeutet werden kann, als durch das Fehlen einer sonst von der Leber geleisteten Arbeit. Wir dürfen annehmen, daß, nachdem man nach Angaben verschiedener Seiten die Galaktose ebenfalls unter die Glykogenbildner rechnen darf, dieses Vermögen der Leber entweder allein, oder in einem viel höherem Maße zukommt, als dem übrigen Körpergewebe, dem offenbar die Galaktose ein relativ schwer verwertbares Material darstellt. Mit diesen Feststellungen erwächst der Leber aber eine Sonderstellung, die einerseits ein Licht auf ihre Funktion in der völligen Ausnutzung der Zuckerarten wirft, andererseits ein Maß für die Außerkraftsetzung dieser Funktion werden kann. Offenbar ist die Ausnutzung der Galaktose eine um so geringere, je mehr das Leberparenchym ausgeschaltet ist. Das ergibt sich vor allen Dingen aus der späteren Kontrolle des Obduktionsbefundes, der zeigt, daß, je wohl ausgebildeter die Fistel ist, desto erheblicher die Ausscheidung der Galaktose war (Hund 165), daß aber bei einer weniger gut ausgebildeten Fistel, von der man erwarten kann, daß durch Kollateralbahnen das Blut in die Leber zusückfließt, die Ausscheidung in nicht vollkommener Weise stattfindet (Hund 159). Somit darf man in der leichten und starken Galaktosurie beim Eck-Hunde einen Schluß auf die mehr oder weniger vollkommene Ableitung des Portalblutes ziehen.

Gewiß ist zu berücksichtigen, daß auch die Ernährung alle diese Dinge beeinflussen kann. Um aber gerade hierin sicher zu gehen, habe ich die Tiere stets mit derselben Kost während der Versuche ernährt, einer Kost, die die Zufuhr größerer Zuckermengen aus andern Quellen völlig auszuschließen gestattet.

Wir befinden uns in dieser Deutung durchaus in Übereinstimmung mit den in der Literatur mitgeteilten Befunden, die, wie schon eingangs erwähnt, auch mit einiger Bestimmtheit eine stärkere Ausscheidung von Galaktose nur dann berichten, wenn anzunehmen war, daß das Leberparenchym in erheblicherer Weise Not gelitten hatte. Dies ist wohl nicht anders zu verstehen, als daß der Teil des Parenchyms, der durch die Giftwirkung geschädigt war, einen mehr oder wenig stark ausgeschalteten Teil der Leber selbst darstellt. Eine

Analogisierung dieser Prozesse mit der Portalableitung, d. h. einer partiell funktionellen Ausschaltung der Leber, dürfte daher durchaus am Platze sein. Man muß aber betonen, daß in keinem der in der Literatur berichteten Fälle die Verwertung der Galaktose eine so schlechte gewesen ist, wie bei einigen meiner Hunde nach Anlegung der Eckschen Fistel. Daraus geht mit Sicherheit hervor, daß ein hoher Grad funktioneller Ausschaltung gerade mit dieser Operation tatsächlich erreicht wird.

Diese Annahme wird wesentlich gestützt durch das Verhalten des Blutzuckers, von dem zu berichten ist, daß er eine deutliche Steigerung in jedem Falle aufwies (bis 0,22 %).

Offenbar gelingt es dem Körpergewebe nicht, in kompensatorischer Weise für die Ausnutzung dieser Zuckerart einzuspringen, wie es dies offenbar für Dextrose tun kann. Der Befund, daß auch noch am folgenden Tage in einem Fall eine Zuckerausscheidung stattfand, zeigt deutlich, daß der Zucker lange Zeit kreist, ohne verwertet werden zu können. Die Resorption der Laktose und Galaktose scheint wohl in normalen Grenzen vor sich zu gehen, wie dies sich aus dem fast regelmäßigen Freisein des Harns der nächsten 24 Stunden ergibt. Es ist überhaupt nicht anzunehmen, daß ein wesentlicher Unterschied in der Resorption etwa den Grund zu der Ausscheidung der Laktose und Galaktose abgibt, und in diesem Punkte kann ich mich den Ausführungen Filippis nicht ganz anschließen. Im Gegenteil scheint mir, wenigstens für die Galaktose, nicht ein quantitativer, sondern ein prinzipieller Unterschied in der Verwertung des Zuckers vorzuliegen, denn nur mit dieser Annahme läßt sich das so verschiedene Verhalten des normalen Hundes gegenüber dem Eck-Hunde in der Verwertung dieser Zuckerarten erklären. Zweifellos findet durch Einfuhr einer erheblichen Zuckermenge eine momentane Überschwemmung des Magen-Darmkanals mit diesem Material statt. Doch geschieht das in derselben Weise beim normalen Hund, so daß man die Störung doch viel eher in die Verwertung des Zuckers als in die verschiedene Aufnahme verlegen muß, für die ein Beweis jedenfalls nicht vorliegt. Dafür spricht vor allen Dingen auch das Verhalten des Blutzuckers, der einen Überschuß des aufgenommenen Materials deutlich zeigt. Dafür spricht vor allen Dingen auch, daß die Zuckerarten als dieselben wieder im Harn erscheinen, wie sie aufgenommen wurden. Es fehlt die Umprägung in Glykogen und der Abbau als Dextrose, ein biochemisches Geschehen, das wir wohl in diesem Fall nur der Leber selbst zuschreiben dürfen.

In dieser Auffassung stellt sich aber auch die funktionelle Aus-

schaltung, welche die Leber durch die Ableitung ihres Hauptblutstromgebietes erfährt, als beträchtlich heraus, und zwar kommt diese natürlich nur dann voll zum Ausdruck, wenn es sich gleichzeitig um eine mehr oder weniger spezifische Fähigkeit der Leber in der Verwertung des mit diesem Blute sonst zuströmenden Materials handelt.

Für Dextrose ist die offenbare Verwertungsmöglichkeit in allen andern Körpergebieten der Grund, warum die partielle funktionelle Ausschaltung der Leber nicht vollkommen in die Erscheinung tritt. Um so mehr muß das Verhalten der Galaktose gegenüber betont werden, und wir dringen auf diese Art und Weise tiefer in die eigentliche Leberphysiologie ein. Praktisch ergibt sich aus der noch geringeren Ausnutzung der Galaktose nach partieller Leberausschaltung die Forderung, daß man diesem Zucker eine erhöhte Aufmerksamkeit bei Erkrankungen des Leberparenchyms zuwenden muß.

Eines möglichen Einwandes und seiner Begegnung habe ich aber noch zu gedenken. Das ist die Vorstellung, daß die Ausnützung der Laktose und Galaktose durch individuelle Momente beeinflußt werden könnte, die sich einer Erkenntnis entziehen. Ich bin dabei so vorgegangen, daß ich womöglich an demselben Tier vor und nach Anlegung der Fistel die Prüfung der Zuckerwertung vornahm. Es hat sich mit großer Sicherheit ergeben, daß mit der einen Ausnahme des Hundes 159, bei dem die Fistel nicht als kunstgerecht angesehen werden darf, stets die Tiere nach der Operation die sehr schlechte Verwertung beider Zuckerarten zeigten.

Die Ausschaltung individueller Eigentümlichkeiten in der Zuckerverwertung dürfte hiermit aber garantiert sein.

Für die Anregung zu dieser Arbeit und die mannigfachen Ratschläge bei ihrer Ausführung bin ich Herrn Prof. Fischler, der auch alle Operationen ausführte, zu Dank verpflichtet.

## Zusammenfassung.

Die Versuche über die Laktose- und Galaktoseausscheidung der Hunde mit Eckscher Fistel ergeben kurz zusammengefaßt folgende Resultate:

1. An demselben Tier ist nach Anlegung der Eckschen Fistel die Verwertung der Laktose bei Gaben in wäßriger Lösung und auf nüchternen Magen bedeutend herabgesetzt (bis 42 %), für Galaktose in noch viel erheblicherem Maße (bis 79 %).
2. Die Leber hat also für die Verwertung dieser Zuckerarten, speziell der Galaktose, eine Sonderstellung, da sie die Möglichkeit

der Umprägung in Glykogen in höherem Maße besitzt als andere Gewebe.

3. Aus dem Angeführten ergibt sich, daß eine Galaktosurie eine mehr oder minder große Ausschaltung des Leberparenchyms darstellt, und somit einen Maßstab für die Wirksamkeit der Portalblutableitung darstellen kann.
4. Der Blutzuckergehalt der Eck-Hunde bei alimentärer Laktosurie und Galaktosurie ist erhöht.

Ob nun die experimentellen Ergebnisse die Möglichkeit einer Verwertung am Krankenbett durch Versuche mit Zuckerproben bei Leberkranken zulassen, wird Gegenstand weiterer Prüfungen sein.

Druck von Breitkopf und Härtel in Leipzig.

72. Band. 1. Heft.

# ARCHIV

FÜR

# EXPERIMENTELLE PATHOLOGIE

UND

# PHARMAKOLOGIE

HERAUSGEGEBEN VON



REDIGIRT VON

**Dr. B. NAUNYN**
PROF. EMER. DER UNIV. STRASSBURG
IN BADEN-BADEN.

UND

**Dr. O. SCHMIEDEBERG.**
PROFESSOR DER PHARMAKOLOGIE
IN STRASSBURG I. E.

**Zweiundsiebzigster Band erstes Heft**

(Mit 42 Kurven)




LEIPZIG
VERLAG VON F. C. W. VOGEL
1913

*Ausgegeben am 24. April 1913.*

# INHALT.

Seite



---



---

Das **Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie** erscheint in zwanglosen Heften, von denen 6 einen Band mit 30 Bogen bilden. Preis eines jeden Bandes M. 17.—.

---



---

Verantwortlicher Herausgeber: Prof. Dr. O. Schmiedeberg, Straßburg i. E.

